

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III des  
Universitätsklinikums Halle (Saale)  
(Direktor: Prof. Dr. med. Karl Werdan)

**Das antithrombotische Management bei Patienten mit  
Vorhofflimmern nach koronarer Stentimplantation**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
<Doktor der Medizin (Dr. med.)>

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Britta Claudia Dietrich  
geboren am 28.07.1973 in Potsdam-Babelsberg  
Betreuer: Prof. Dr. med. Axel Schlitt

Gutachter:

Prof. Dr. med. Axel Schlitt, Paracelsus-Harz-Klinik Bad Suderode  
Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof, Universitätsklinikum Münster  
Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Rupprecht, GPR Klinikum Rüsselsheim

Eröffnungsdatum: 31.01.2012  
Datum der Verteidigung: 30.11.2012

## Referat

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste und klinisch wichtigste Herzrhythmusstörung mit einem hohen Risiko für thrombembolische Komplikationen, insbesondere Schlaganfälle.

Aus diesem Grund sollte in der Regel eine Thrombembolieprophylaxe durchgeführt werden, wobei abhängig von den individuellen Risikofaktoren der Patienten eine Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAC) oder Thrombozytenaggregationshemmern durchgeführt wird.

Bei etwa 20-30% der Patienten mit Vorhofflimmern besteht zusätzlich eine Koronare Herzkrankheit mit potentieller Indikation für eine PCI mit Stentimplantation. Patienten nach Stentimplantation benötigen zur Prophylaxe einer Stentthrombose eine duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie, bestehend aus ASS und Clopidogrel. Wenn VHF-Patienten mit einer Indikation zur OAC sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen, ist eine antithrombotische Therapie notwendig, welche die Risiken einer Stentthrombose, von thrombembolischen Komplikationen, insbesondere des Schlaganfalls, und von Blutungskomplikationen ausbalanciert. Zahlreiche Studien wurden zu diesem Thema durchgeführt, die jedoch die Frage des optimalen postinterventionellen Managements von Patienten mit Vorhofflimmern nur unzureichend beantworten konnten.

Vor diesem Hintergrund wurde die internationale, multizentrische, prospektive AFCAS Registerstudie initiiert, welche zum Ziel hat, die Verwendung der unterschiedlichen antithrombotischen Medikamentenkombinationen zu erfassen und die Effizienz und Sicherheit der Medikamentenkombinationen zu evaluieren.

Ziel dieser Promotionsarbeit war es, die rekrutierte Patientenpopulation des Studienzentrums Universitätsklinikum Halle/Saale zu charakterisieren und die Details der Perkutanen Koronarintervention zu erfassen. Ein weiterer Schwerpunkt war die Untersuchung der verwendeten antithrombotischen Medikamentenkombinationen und deren Auswirkung auf das Auftreten thrombembolischer Ereignisse und Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes. Die Patientenpopulation (n=202) wies eine ausgeprägte Multimorbidität sowie ein hohes kardiovaskuläres und thrombembolisches Risikoprofil und daraus resultierend ein hohes Risiko für unerwünschte Ereignisse auf. Während des Krankenhausaufenthaltes traten zwei kardiovaskuläre Todesfälle, fünf weitere kardiovaskuläre Ereignisse, 32 Blutungsereignisse sowie zehn Pseudoaneurysmata auf. Eine erhebliche Anzahl der Blutungen ereignete sich bei Verwendung der Triple-Therapie bzw. der Kombination aus Triple-Therapie und Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer.

Die im Jahre 2010 publizierten ESC-Richtlinien zum antithrombotischen Management von VHF-Patienten mit Akutem Koronarsyndrom oder koronarer Stentimplantation empfehlen grundsätzlich die Triple-Therapie unter Verwendung von Bare Metal Stents.

Dietrich, Britta: Das antithrombotische Management bei Patienten mit Vorhofflimmern nach koronarer Stentimplantation  
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss. 80 Seiten, 2012

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Vorhofflimmern	1
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie von Vorhofflimmern	1
1.1.2	Pathophysiologie von Vorhofflimmern	2
1.1.3	Einteilung von Vorhofflimmern	3
1.1.4	Klinische Relevanz von Vorhofflimmern	4
1.1.5	Therapiemöglichkeiten von Vorhofflimmern	5
1.2	Koronare Herzkrankheit	6
1.2.1	Epidemiologie und Risikofaktoren der Koronaren Herzkrankheit	6
1.2.2	Formen der Koronaren Herzkrankheit	7
1.2.3	Koronarangiografie und Koronarangioplastie	8
1.3	Periinterventionelles Management von Patienten mit Vorhofflimmern	10
1.4	Antithrombotische Medikamente	13
1.4.1	Thrombozytenaggregationshemmer	13
1.4.2	Orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten	15
1.4.3	Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer	16
1.4.4	Unfraktioniertes und Niedermolekulares Heparin	18
2.	Zielstellung	18
3.	Methodik	19
3.1	Studiendesign	19
3.2	Patientenselektion	19
3.3	Studiendurchführung	19
3.3.1	Patientenrekrutierung	19
3.3.2	Erhebung der Basisdaten	21
3.4	Datenerfassung und Statistische Auswertung	28
3.4.1	Datenerfassung und -verarbeitung	28
3.4.2	Statistische Verfahren	28
4.	Resultate	29
4.1	Patientenpopulation	29
4.2	Details der perkutanen Koronarintervention	31
4.3	Laborwerte vor der perkutanen Koronarintervention	34
4.4	Antithrombotische Medikation am Tag der perkutanen Koronarintervention	35
4.5	CHADS <sub>2</sub> -Score in Abhängigkeit vom Typ des Vorhofflimmerns	36
4.6	Antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung in Abhängigkeit vom Typ des Vorhofflimmerns	38

4.7	Antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung in Abhängigkeit vom CHADS <sub>2</sub> -Score	39
4.8	Antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung und Verwendung von Protonenpumpenhemmern	40
4.9	Vergleich des CHADS <sub>2</sub> -Scores mit dem CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC-Score	40
4.10	Antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung in Abhängigkeit vom Stent-Typ	41
4.11	Krankenhausverweildauer in Abhängigkeit von der Indikation für die PCI	41
4.12	Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthaltes	42
5.	Diskussion	47
5.1	Patientenpopulation	47
5.2	Details der perkutanen Koronarintervention	49
5.3	Laborwerte vor der perkutanen Koronarintervention	50
5.4	Antithrombotische Medikation am Tag der perkutanen Koronarintervention	52
5.5	CHADS <sub>2</sub> -Score	54
5.6	Antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung	56
5.7	Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthaltes	61
6.	Zusammenfassung	66
7.	Literaturverzeichnis	67
8.	Thesen	79
9.	Anhang	
9.1	Lebenslauf	
9.2	Selbständigkeitserklärung	
9.3	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
9.4	Danksagung	

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body mass index
BMS	Bare metal stent
BNP	Brain Natriuretic Peptide
DES	Drug eluting stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EACTS	European Organisation for Cardio-Thoracic Surgery
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GpIIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa (GpIIb/IIIa)
HKU	Herzkatheteruntersuchung
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
KHK	Koronare Herzkrankheit
LMWH	Low molecular weight heparin
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NSTEMI	Non ST elevation myocardial infarction
OAC	Orale Antikoagulation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
PPI	Protonenpumpenhemmer
PR	Thromboplastinzeit-Ratio
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTT	Prothrombinzeit
SLS	Sodium-Lauryl-Sulfat
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STEMI	ST elevation myocardial infarction
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction Studie
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organisation

## 1. Einleitung

### 1.1 Vorhofflimmern (VHF)

Vorhofflimmern (VHF) ist charakterisiert durch das Vorliegen hochfrequenter unkoordinierter elektrischer Vorhofaktionen mit einer Frequenz von etwa 350-600/min mit wechselnder Überleitung auf die Herzkammern (Absolute Arrhythmie).

Das EKG ist gekennzeichnet durch eine unregelmäßige Überleitung zum Kammermyokard bei fehlenden P-Wellen, dem Vorhandensein von Flimmerwellen, unregelmäßigen RR-Intervallen und schmalen Kammerkomplexen.

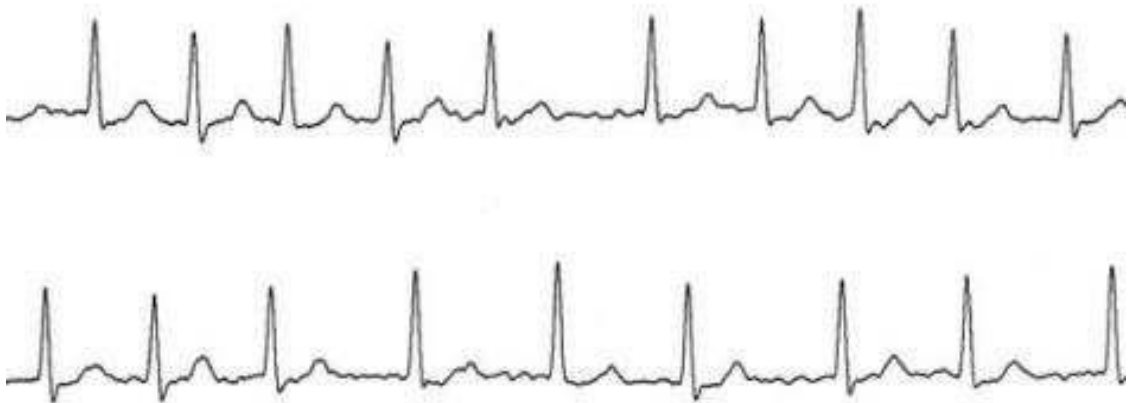


Abb. 1: Das EKG bei Vorhofflimmern  
(Adaptiert nach: Kompetenznetz Vorhofflimmern, 2006)

#### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie von Vorhofflimmern

VHF ist die häufigste und klinisch wichtigste kardiale Arrhythmie. In Deutschland leiden rund eine Million Menschen an VHF (Kompetenznetz Vorhofflimmern, 2011). Die Prävalenz ist abhängig vom Alter sowie von den kardialen Begleiterkrankungen des Patienten. Sie steigt mit zunehmenden Lebensjahren, so beträgt sie beispielsweise 2-3% bei den 60-65-Jährigen und 8-10% bei den 80-Jährigen (Feinberg et al., 1995; Mc Namara et al., 2004). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung in den westlichen Industrieländern werden in 40 Jahren voraussichtlich 2,5 Millionen Patienten in Deutschland an dieser Arrhythmie leiden (Kompetenznetz Vorhofflimmern, 2011).

Es werden verschiedene Mechanismen für das Auftreten von VHF verantwortlich gemacht. Zum einen unterscheidet man primäre idiopathische Formen („lone Atrial Fibrillation“), bei denen keine strukturelle Vorerkrankung des Herzens vorliegt und zum anderen sekundäre Formen infolge kardialer Erkrankungen (z. B. Herzklappenerkrankungen, Einschränkung der diastolischen oder systolischen Funktion des linken

Ventrikels, Koronare Herzkrankheit) oder extrakardialer Erkrankungen (z.B. Adipositas, Phäochromozytom).

VHF kann weiterhin durch akute bzw. vorübergehende Ereignisse, z.B. nach Alkohol („holiday heart syndrome“) oder Drogeneinnahme, in Zusammenhang mit einer Operation, einem Herzinfarkt, einer Hyperthyreose oder anderen metabolischen Erkrankungen auftreten. Hier kann durch erfolgreiche ursächliche Behandlung der Auslösefaktoren bzw. des Grundleidens auch das VHF meist gänzlich beseitigt werden (Fuster et al., 2006).

Familiäres VHF, d.h. VHF ohne assoziierte Krankheiten, welches vermehrt innerhalb bestimmter Familien zu finden ist, scheint häufiger aufzutreten als in der Vergangenheit angenommen (Fox et al., 2004).

### **1.1.2 Pathophysiologie von Vorhofflimmern**

Es werden im Wesentlichen zwei Theorien diskutiert, welche die Entstehung und Aufrechterhaltung des VHF erklären, zum einen der **Mechanismus des automatischen Fokus** und zum anderen der sogenannte **Re-entry-Mechanismus**.

Die Theorie des automatischen Fokus beruht auf dem Vorhandensein von ektopen Automatiezentren, die sich zumeist in den Pulmonalvenen, seltener auch in der oberen Hohlvene, im Koronarsinus, im Marshall-Ligament oder der Christa marginalis befinden (Jais et al., 1997; Haissaguerre et al., 1998).

Die Hypothese des Re-entry-Mechanismus mit multiplen Erregungswellen beschreibt das Auftreten multipler kreisender Erregungswellen im Vorhofmyokard, welche sich nach dem Zufallsprinzip im Vorhofmyokard ausbreiten, auslöschen, aufzweigen, kollidieren oder mit anderen Erregungsfronten verschmelzen können (Moe und Abildskov, 1964). Es konnten elektrophysiologische Veränderungen wie eine pathologische Verkürzung der atrialen Aktionspotentialdauer und der Refraktärzeit (elektrisches Remodeling) und unterschiedliche Refraktärzustände der Myokardzellen gezeigt werden (Dobrev et al., 2003).

Ein wichtiger Anpassungsvorgang stellt das strukturelle Remodeling dar, das durch morphologische Veränderungen wie Hypertrophie und Fibrose der Vorhofmyokardzellen gekennzeichnet ist. Diese Veränderungen stehen mit oxidativem Stress und Aktivierung des kardialen Angiotensinsystems in Zusammenhang (Dobrev, 2004).

Fibrotische Veränderungen verbunden mit strukturellem Remodeling der interzellulären Verbindungen können lokale Leitungsabnormalitäten verursachen und so zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Re-Entry-Kreisläufen und VHF beitragen.

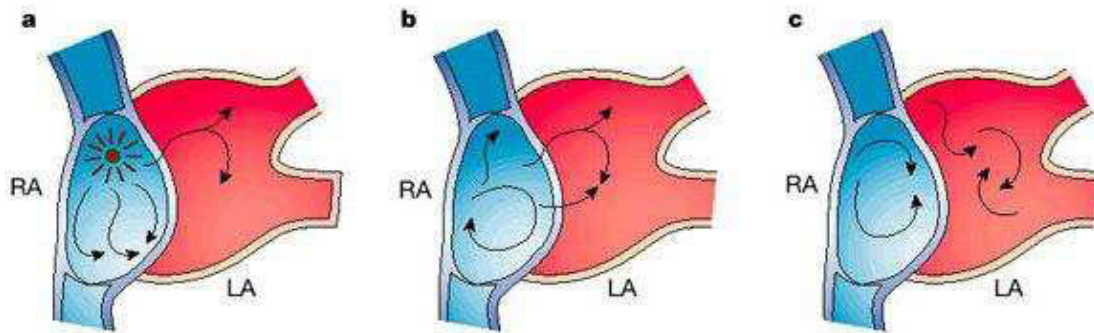


Abb. 2: Schematische Darstellung der Vorhofflimmergenese an Hand ektooper Foci (a), eines einzelnen Reentry-Kreislaufs (b), und multiplen Reentry-Kreisläufen (c)  
LA: Linkes Atrium; RA: Rechtes Atrium (Nattel, 2002).

### 1.1.3 Einteilung von Vorhofflimmern

VHF kann aufgrund des zeitlichen Verlaufs, des Auslösemechanismus und der Kammerfrequenz charakterisiert werden.

#### Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf

Wird bei einem Patienten VHF neu diagnostiziert, so wird dies als **erste festgestellte Episode** (first-detected episode) charakterisiert.

Nach zwei oder mehr Episoden wird das VHF als **rezidivierend** (recurrent) betrachtet. Rezidivierendes VHF, das spontan in den Sinusrhythmus konvertiert, wird als **paroxysmales** VHF bezeichnet.

Falls rezidivierendes VHF jedoch länger als sieben Tage besteht, charakterisiert man es als **persistierend** (persistent). Es kann jedoch durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion in den Sinusrhythmus überführt werden.

Wenn durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion keine Überführung in den Sinusrhythmus möglich ist, bezeichnet man dieses als **permanentes** (permanent) VHF (Fuster et al., 2006). In der aktuellen ESC Richtlinie wird VHF auch dann als permanent betrachtet, wenn Patient und Arzt das Vorhandensein der Arrhythmie akzeptieren und daher keine Maßnahmen zur Rhythmuskontrolle angestrebt werden (Camm et al., 2010).



### Einteilung aufgrund des Auslösemechanismus

Das paroxysmale VHF, das nach Jahren in permanentes VHF übergehen kann, wird aufgrund des Auslösemechanismus in zwei Typen eingeteilt, den **vagotonen Typ** und den **sympathikotonen Typ**.

Beim vagotonen Typ ist VHF meist nachts oder in Ruhe charakteristisch, vor dem Auftreten zeigt sich typischerweise ein Absinken der Herzfrequenz. Vor allem Männer im Alter von 30-50 Jahren sind von dieser Form betroffen.

Dagegen kennzeichnet den sympathikotonen Typ, dass VHF eher morgens oder am Tag nach Stress oder körperlicher Belastung zu finden ist. Hier zeigt sich vor dem Auftreten eine Zunahme der Herzfrequenz. Dieser Mechanismus ist weniger häufig zu finden und tritt vorwiegend in Zusammenhang mit einer kardialen Grunderkrankung auf (Coumel, 1992).

### Einteilung aufgrund der Kammerfrequenz

VHF mit Frequenzen über  $100\text{min}^{-1}$  wird als **Tachyarrhythmia absoluta**, mit Frequenzen unter  $60\text{min}^{-1}$  als **Bradyarrhythmia absoluta** und mit Frequenzen zwischen 60 und  $100\text{min}^{-1}$  als **normofrequentes VHF** bezeichnet (Schönfelder et al., 2006).

#### **1.1.4 Klinische Relevanz des Vorhofflimmern**

Infolge des VHF können kardiogene thrombembolische Komplikationen auftreten. Durch das Fehlen organisierter mechanischer Vorhofkontraktionen kommt es zu einem verlangsamten Blutfluss mit dem Risiko der Bildung von Vorhofthromben. So liegt das jährliche Risiko einen thrombembolischen Schlaganfall zu erleiden für > 80-Jährige mit VHF zwischen 3 und 8%, je nach zusätzlichem Risikoprofil (Wolf et al., 1991).

Bei Sinusrhythmus führt die während der zweiten Hälfte der ventrikulären Diastole auftretende Vorhofkontraktion zu einer Steigerung des Blutflusses in den Ventrikeln und zu einem Anstieg des enddiastolischen Ventrikeldruckes (atrial booster effect).

Während die Vorhofkontraktion im Ruhezustand nur 8% der Ventrikelfüllung beträgt, ist ihr Beitrag bei gesteigerter Herzfrequenz, z.B. infolge körperlicher Belastung, deutlich höher und nimmt so an Bedeutung zu. Infolge der hohen Vorhofflimmerfrequenz von  $350\text{-}600\text{min}^{-1}$  kommt es nicht mehr zu hämodynamisch wirksamen Vorhofkontraktionen und damit zu einer verminderten diastolischen Ventrikelfüllung.

Eine Abnahme des Herzzeitvolumens um 15-20% kann die Folge sein und eine Linksherzinsuffizienz nach sich ziehen (Perings et al., 1998).

Bei tachykardem VHF steigt zusätzlich der Sauerstoffbedarf des Myokards, so dass bei bestehender koronarer Herzerkrankung Ischämien auftreten können.

### **1.1.5 Therapiemöglichkeiten von Vorhofflimmern**

Sofern möglich, sollte zunächst eine kausale Therapie erfolgen. Beeinflussbare Faktoren, die das VHF begünstigen, z.B. Alkoholmissbrauch, Hyperthyreose, Elektrolyt- oder metabolische Störungen, werden möglichst ausgeschaltet. Zudem sollten kardiale Erkrankungen, die zu sekundärem VHF führen können, wie Koronare Herzkrankheit, diastolische oder systolische Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen oder Kardiomyopathien, optimal therapiert werden.

Falls kausal keine Behandlungsmöglichkeit besteht, ist eine symptomatische Therapie durch Rhythmuskontrolle oder Frequenzkontrolle durchzuführen.

Die Rhythmuskontrolle hat die Überführung des VHF in den Sinusrhythmus zum Ziel. Diese Prozedur kann sowohl auf elektrischem Wege als auch medikamentös erfolgen und wird als Kardioversion bezeichnet.

Medikamentös weisen Antiarrhythmika der Klasse Ic nach Vaughn-Williams, wie Flecainid oder Propafenon, aber auch der Klasse III, wie Amiodaron, die höchste Effizienz auf (Hennersdorf et al., 2001). Die kardiologischen Gesellschaften empfehlen von den in Deutschland zugelassenen Medikamenten Flecainid, Propafenon oder Amiodaron unter Beachtung der jeweiligen Indikation und Kontraindikationen. Um die Rezidivrate nach Kardioversion zu senken, wird in der Regel eine Rezidivprophylaxe mit Antiarrhythmika durchgeführt. Amiodaron, Dronedaron, Betablocker, Flecainid, Propafenon und Sotalol haben sich als wirksam erwiesen.

Die Frequenzkontrolle, welche eine Normalisierung der Kammerfrequenz zum Ziel hat, erfolgt bei der Tachyarrhythmia absoluta medikamentös. Hier werden Betablocker, Nondihydropyridin-Kalziumantagonisten, Digitalisglykoside oder/und Antiarrhythmika der Klasse III nach Vaughn-Williams verwendet (Hennersdorf et al., 2001; Fuster et al., 2006). Zur Frequenzkontrolle bei symptomatischer Bradyarrhythmia absoluta erfolgt eine permanente Herzschrittmachertherapie.

In ausgewählten Fällen von VHF stehen interventionelle Verfahren zur AV-Knoten- oder Pulmonalvenenablation zur Verfügung. Die Zielsetzung ist entweder kurativ, i.d.R. bei paroxysmalem oder persistierendem VHF oder aber palliativ bei zumeist permanentem VHF und intractablen Episoden einer Tachyarrhythmia absoluta.

Wie bereits oben beschrieben, sind thrombembolische Ereignisse, insbesondere Schlaganfälle, wichtige Komplikationen des VHF. Aus diesem Grund sollte eine Thrombembolieprophylaxe durchgeführt werden, wobei die Wahl des Medikaments von den individuellen Risikofaktoren des Patienten, ein thrombembolisches Ereignis zu erleiden, abhängt. Die ESC-VHF-Richtlinie aus dem Jahre 2010 führt die Risikofaktoren für das Auftreten eines thrombembolischen Ereignis auf und gibt Empfehlungen für die Thrombembolieprophylaxe bei VHF (Camm et al., 2010).

## 1.2 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Die KHK ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen. Es kommt hierbei zu Ablagerungen an den Gefäßwänden (Plaque), zu Versteifungen der Gefäßwände und zu einer progressiven Verminderung des Gefäßquerschnitts. Infolge der dadurch beeinträchtigten Durchblutung der Koronararterien resultiert eine verminderte Sauerstoffversorgung des Myokards. Ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf entsteht, welches als Ischämie bezeichnet wird. Klinisch äußert sich dies in der Regel als Angina pectoris, dem typischen Brustschmerz als Leitsymptom der KHK.



Abb. 3: Lumeneinengung eines Gefäßes infolge Plaquelagerung (Deutsche Herzstiftung, 2011)

### 1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren der Koronaren Herzkrankheit

Die KHK zählt zu den wichtigsten Volkskrankheiten. Die chronisch ischämische Herzkrankheit und der Akute Myokardinfarkt führten in Deutschland im Jahre 2010 die Todesstatistik an und verursachten zusammen 15% aller registrierten Todesfälle (Statistisches Bundesamt, 2011). Männer weisen im Vergleich zu Frauen eine höhere Rate koronarer Ereignisse (Myokardinfarkt und kardialer Tod) auf (Tunstall-Pedoe et al., 1997).

Es sind eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert worden, die das Auftreten und den Verlauf der KHK beeinflussen. Hier sind vor allem Nikotinabusus (Phillips et al., 1996), arterieller Bluthochdruck (Stamler et al., 1993; Kannel, 1996), Störungen des Lipidstoffwechsels (Kannel und Wilson, 1992) und Diabetes mellitus (Rieder, 2004) zu nennen. In weiteren Arbeiten konnten außerdem genetische Faktoren (Scheuner, 2003), Adipositas (Manson et al., 1990) und Bewegungsmangel (Ekelund et al., 1988) als Risikofaktoren der KHK identifiziert werden.

### 1.2.2 Formen der Koronaren Herzkrankheit

Die KHK kann sich als stabile Angina pectoris oder als akutes Koronarsyndrom manifestieren.

Bei der stabilen Angina pectoris tritt der Brustschmerz reproduzierbar unter körperlicher oder psychischer Belastung auf und ist reversibel in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglyzerin.

Der Begriff akutes Koronarsyndrom umfasst die Manifestationsformen der Koronaren Herzkrankheit, die unmittelbar lebensbedrohlich sind. Das akute Koronarsyndrom wird in vier Entitäten unterteilt: die instabile Angina pectoris, den Myokardinfarkt ohne ST-Hebung, den Myokardinfarkt mit ST-Hebung und den plötzlichen Herztod.

Zur Unterscheidung der verschiedenen Formen sind ein 12-Kanal-EKG und die Bestimmung des kardialen Markers Troponin notwendig.

Die instabile Angina pectoris ist gekennzeichnet durch neu aufgetretene oder an Häufigkeit und Intensität progrediente oder in Ruhe auftretende Beschwerden, die meist erst verzögert auf Nitroglyzerin reagieren und nicht länger als 20 Minuten andauern. Oft ist eine begleitende vegetative Symptomatik vorhanden. Das EKG zeigt keine ST-Streckenhebungen und die kardialen Marker sind nicht erhöht.

Im Gegensatz dazu ist der Myokardinfarkt charakterisiert durch Erhöhung des kardialen Markers Troponin bei zusätzlichem Bestehen ischämischer Symptome, EKG-Veränderungen oder entsprechender angiographischer Befunde. In Abhängigkeit vom EKG-Befund wird zwischen einem Myokardinfarkt mit ST-Hebung (ST elevation myocardial infarction = STEMI) und dem Myokardinfarkt ohne ST-Hebung (Non ST elevation myocardial infarction = NSTEMI) unterschieden (Bertrand et al., 2002).

Das 12-Kanal-EKG hat eine große Bedeutung für die Diagnosestellung und die Risikostratifizierung des Akuten Koronarsyndroms. Für die Diagnose eines STEMI werden ST-Strecken-Hebungen in mindestens zwei der zwölf Standardableitungen gefordert. Diese Hebungen sollten in den Extremitätenableitungen  $\geq 0,1\text{mV}$  (1mm) und in den Brustwandableitungen  $\geq 0,2\text{mV}$  (2mm) betragen. Auch bei einem neu aufgetretenen Linksschenkelblock, der die ST-Strecken-Analyse erschwert, zusammen mit infarkttypischer Symptomatik, muss die Diagnose eines STEMI erwogen werden. Der bevorzugte kardiale Biomarker zum Nachweis eines myokardialen Zellunterganges ist das Troponin (I oder T). Dieses ist nahezu absolut spezifisch für myokardiales Gewebe und weist zusätzlich eine hohe Sensitivität auf. Weitere Marker sind die Kreatinkinase und dessen Isoenzym MB sowie Myoglobin. Hervorzuheben ist, dass bei Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt im EKG und typischer Klinik nicht auf den Nachweis der Marker gewartet werden darf, da dringender Reperusionsbedarf

besteht, die Marker jedoch frühestens nach zwei Stunden nachgewiesen werden können (Hamm et al., 2004b).

Es besteht auch die Möglichkeit des Auftretens stummer Ischämien ohne Brustschmerz. Diese können als zusätzliche Episoden bei symptomatischen Patienten vorhanden sein, treten aber typischerweise bei Diabetikern infolge einer Polyneuropathie, bei Frauen oder bei alten Menschen auf (Dietz und Rauch, 2003).

### 1.2.3 Koronarangiografie und Koronarangioplastie

Als Verfahren zur Darstellung der morphologischen Verhältnisse der Koronararterien sowie zur Lokalisation und Bewertung von Koronarstenosen ist die Koronarangiographie derzeit der Goldstandard im Rahmen der Diagnostik der KHK (Hamm et al., 2008). Im Jahre 2008 wurde die Koronarangiographie mehr als 845.000 Mal in Deutschland durchgeführt (van Buuren, 2010).

Über die Arteria femoralis, die Arteria radialis oder weniger häufig, die Arteria ulnaris oder die Arteria brachialis wird unter Zuhilfenahme eines Führungsdrahtes ein Katheter zum Herzen vorgeschoben und Röntgenkontrastmittel in die Abgänge der Koronararterien injiziert und die Gefäße auf diese Weise durch parallele Röntgendurchleuchtung dargestellt. Zusätzlich kann im Rahmen der Ventrikulographie die Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion erfolgen.

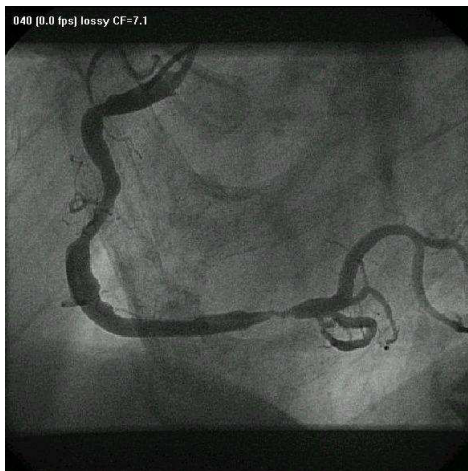


Abb. 4: Koronarangiogramm mit Stenose (Kardiologie im Gundlach-Carré, 2010)

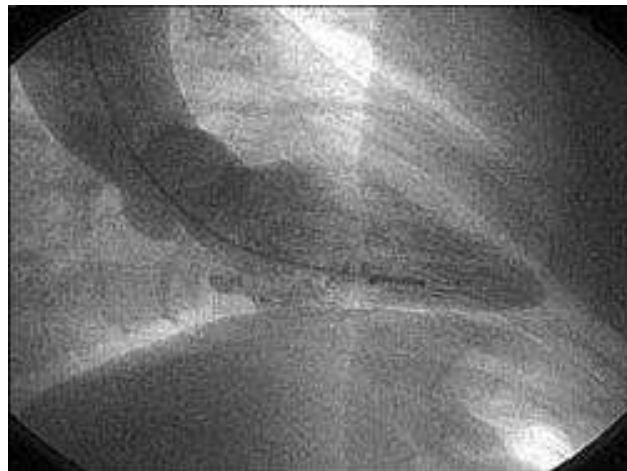


Abb. 5: Ventrikulographie Linker Ventrikel (Universitätsklinikum Heidelberg, 2011)

Werden bei der Koronarangiographie höhergradige Stenosen der Koronararterien festgestellt, werden diese mit einem Ballonkatheter erweitert und in der Mehrzahl der Fälle anschließend mit einem Stent versorgt. Dabei handelt es sich um ein Gittergerüst

in Röhrenform, das aus Metall besteht und mit dem Ziel der Verringerung von Restenosen mit einem Medikament beschichtet sein kann. Dieses Verfahren wird als perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) oder auch als perkutane koronare Intervention (PCI) mit und ohne Stentimplantation bezeichnet.

Die Herzkatheteruntersuchung ist indiziert bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die bestimmte Risikomerkmale erfüllen. Durch diese diagnostische Maßnahme mit der Möglichkeit der Intervention (PCI) konnte beim Akuten Koronarsyndrom sowohl das Infarktrisiko als auch die Sterblichkeit gesenkt werden. Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris sollte immer eine Kombination aus klinischer Symptomatik und Ischämienachweis vorhanden sein (Hamm et al., 2008).

Falls sich im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung die Notwendigkeit einer Stentimplantation ergibt, kann prinzipiell zwischen zwei verschiedenen Stent-Arten gewählt werden. Zum einen unterscheidet man Metallstents, die auch als „bare metal stents“ (BMS) bezeichnet werden, zum anderen die Medikamenten freisetzenden Stents oder auch „drug eluting stents“ (DES). Häufig verwendete DES sind Cypher® (Sirolimus), Taxus® (Paclitaxel) und Endeavor® (Sirolimus-Analogen ABT-578).

Nach Stentimplantation kann es infolge einer Migration und Proliferation von Gefäßmuskelzellen mit resultierender Intimahyperplasie zu In-Stent-Restenosen mit erneuter ischämischer Unterversorgung des korrespondierenden Herzmuskelgewebes kommen. Um das Auftreten dieser Komplikation zu verhindern, sind Stents entwickelt worden, deren Oberflächen mit Medikamenten beschichtet wurden, die dem Prozess der Migration und Proliferation von Gefäßmuskelzellen entgegenwirken. So konnte in klinischen Studien und Metaanalysen eine 40-70% Reduktion der Anzahl der In-Stent-Restenosen und der Revaskularisierungseingriffe bei Verwendung von DES im Vergleich zu BMS gezeigt werden (Wenaweser, 2009). Eine weitere Komplikation nach Stentimplantation ist die Stentthrombose. Diese wird aufgrund des Zeitpunktes ihres Auftretens nach Stentimplantation in akute (innerhalb von 24 Stunden), subakute (1-30 Tage), späte (31 Tage bis 1 Jahr) und sehr späte (nach einem Jahr) Stentthrombose eingeteilt. Während subakute und späte Stentthrombosen mit ähnlicher Häufigkeit bei BMS und DES auftreten, werden sehr späte Stentthrombosen eher bei der Verwendung von DES vermutet (Windecker und Meier, 2007). Dieses vermehrte Auftreten sehr später Stentthrombosen hat wahrscheinlich ebenfalls ihre Ursache in der antiproliferativen Wirkung der Medikamente, mit denen die Oberflächen der DES beschichtet sind. Diese Substanzen inhibieren nicht nur die Migration und Proliferation von Gefäßmuskelzellen, sondern auch von Endothelzellen, so dass die Endothelialisierung der DES langsamer und in geringerem Ausmaß als bei den BMS erfolgt und so die Entstehung sehr später Stentthrombosen zu fördern scheint.

Eine Stentthrombose ist häufig mit schwerwiegenden klinischen Konsequenzen verbunden. So wurden Mortalitätsraten von 20-25% und Herzinfarktraten von 60-70% nach Stentthrombosen festgestellt (Karrillon et al., 1996; Moussa et al., 1997; Cutlip et al., 2001). Um das Risiko des Auftretens sehr später Stentthrombosen bei DES zu minimieren, sollte eine verlängerte duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie für sechs Monate bis zu einem Jahr durchgeführt werden (Wijns et al., 2010).

Aus oben genannten Gründen wird empfohlen, Medikamenten-freisetzende Stents bevorzugt bei erhöhtem Risiko einer Restenose (stabile KHK mit zu einer Symptomatik führende De-novo-Koronarstenose und Gefäßdurchmesser  $\leq 3,0\text{mm}$  und/oder Stenosenlänge  $\geq 15\text{mm}$ , nach erfolgreicher Wiedereröffnung eines chronisch verschlossenen Koronargefäßes, Stentstenose eines unbeschichteten Stents), jedoch zurückhaltend bei erhöhtem Risiko einer Stentthrombose (deutlich eingeschränkte Linksventrikuläre Funktion, Niereninsuffizienz, diffuse KHK mit Mehrgefäß-PCI) einzusetzen.

Aufgrund der Notwendigkeit einer verlängerten dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie nach DES-Implantation sollten diese nicht eingesetzt werden bei bereits erhöhtem Blutungsrisiko, bei demnächst geplanten Operationen, bei einer Indikation zu einer Langzeit-Therapie mit oralen Antikoagulantien, mangelnder Compliance, multimorbiden Patienten mit Polypharmakotherapie und bei biologisch hohem Alter (Bonzel et al., 2008).

### **1.3 Periinterventionelles Management von Patienten mit Vorhofflimmern**

Bei etwa 20-30% der Patienten mit VHF besteht zusätzlich eine KHK mit potentieller Indikation für eine PCI mit Stentimplantation (Lip et al., 2010a).

Patienten, die sich einer Stentimplantation unterzogen haben, benötigen eine duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, bestehend aus ASS und einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor (Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), um das Risiko einer Stentthrombose gering zu halten. Die Dauer der dualen Therapie richtet sich nach der Manifestation der Koronaren Herzkrankheit und der Art des implantierten Stents.

Bei stabiler KHK wird nach Implantation eines BMS in der Regel eine vierwöchige duale Therapie mit ASS und einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor durchgeführt, nach diesem Zeitraum wird eine alleinige ASS-Therapie empfohlen. Aufgrund der oben erwähnten, langsameren Einheilung der beschichteten Stents empfehlen die deutschen und europäischen Leitlinien bei Implantation eines DES eine sechs- bis zwölfmonatige duale Therapie mit ASS und einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor. Nach Auftreten eines Akuten Koronarsyndroms sollte eine duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie für neun bis zwölf Monate erfolgen (Silber et al., 2005; Bonzel et al., 2008).

Wie bereits beschrieben, erhalten Patienten mit VHF zur Thrombembolieprophylaxe abhängig vom individuellen Risikoprofil meist eine orale Antikoagulation oder seltener einen Thrombozytenaggregationshemmer.

Problematisch wird es, wenn ein Patient mit VHF, der zur Thrombembolieprophylaxe auf eine Langzeitantikoagulation eingestellt ist, sich einer PCI mit Stentimplantation unterzieht. Hier ist eine Therapie nötig, welche die Risiken einer Stentthrombose, von thrombembolischen Komplikationen, insbesondere des Schlaganfalls, und von Blutungskomplikationen ausbalanciert. Zur Vorbeugung von Schlaganfällen ist die duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie der oralen Antikoagulation in der Dauertherapie bei Patienten mit VHF aufgrund eines erhöhten Auftretens von thrombembolischen- und Blutungskomplikationen unterlegen. Dieses Erkenntnis führte zum vorzeitigen Abbruch der ACTIVE-W-Studie (Conolly et al., 2006).

Die Kombination aus oraler Antikoagulation und ASS ist mit einer erhöhten Rate akuter und subakuter Stentthrombosen im Vergleich zur dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie assoziiert (Schühlen et al., 1997; Urban et al., 1998; Karjalainen et al., 2007; Rubboli et al., 2007).

Ebenfalls nicht befürwortet werden kann derzeit die kombinierte Gabe von Clopidogrel und OAC, da der Nutzen dieser Kombination hinsichtlich der Vorbeugung thrombembolischer Ereignisse im Vergleich zur Triple-Therapie noch nicht ausreichend bewiesen ist, während sie mit einem relevanten Blutungsrisiko assoziiert zu sein scheint (Sørensen et al., 2009; Schlitt, 2010).

Für die Triple-Therapie bestehend aus ASS, Clopidogrel und oraler Antikoagulation konnte eine optimale Wirksamkeit bei der Vorbeugung von thrombotischen bzw. thrombembolischen Komplikationen in retrospektiven Studien gezeigt werden (Orford et al., 2004; Mattichack et al., 2005; Schlitt et al., 2005; Khurram et al., 2006; Rubboli et al., 2007). Auch in einer neueren Register-Studie von Ruiz-Nodar, die eine größere Population bestehend aus 406 Patienten untersuchte, wird die Triple-Therapie zumindest bei Patienten mit geringem Blutungsrisiko empfohlen (Ruiz-Nodar et al., 2008). Als problematisch ist bei der Triple-Therapie die erhöhte Rate an Blutungskomplikationen im Vergleich mit der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie und der Kombination aus oraler Antikoagulation und ASS anzusehen (Orford et al., 2004; Mattichack et al., 2005; Schlitt et al., 2005; Khurram et al., 2006; Karjalainen et al., 2007; Rubboli et al., 2007; Gilard et al., 2009).

Mit der zurzeit vorliegenden Evidenz kann somit die Frage des optimalen postinterventionellen Managements von Patienten mit VHF nur unzureichend beantwortet werden. Auch ist kritisch anzumerken, dass die vorhandene Evidenz hauptsächlich von relativ kleinen retrospektiven Beobachtungsstudien stammt (Orford



et al., 2004; Mattichack et al., 2005; Schlitt et al., 2005; Khurram et al., 2006; Karjalainen et al., 2007; Rubboli et al., 2007).

Aufgrund der oben beschriebenen, nicht eindeutigen Studienlage konnten die internationalen kardiologischen Gesellschaften lange Zeit keine eindeutigen Empfehlungen für das Management von Patienten mit VHF, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen, geben (Popma et al., 2004; Silber et al., 2005; Fuster et al., 2006; Smith et al., 2006). Beispielhaft wurde in den 2006 publizierten American College of Cardiology/ American Heart Association/ European Society of Cardiology Richtlinien für diese spezielle Situation vorgeschlagen, eine Kombination von Clopidogrel und oraler Antikoagulation für neun bis zwölf Monate zu verwenden und anschließend die orale Antikoagulation als Monotherapie fortzusetzen. Allerdings wurde auch in diesem Zusammenhang auf dem Mangel an qualitativ hochwertiger Evidenz hingewiesen (Fuster et al., 2006).

Im Jahre 2010 veröffentlichte die European Society of Cardiology Richtlinien zum Management der antithrombotischen Therapie für VHF-Patienten, die ein ACS aufweisen bzw. sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen (Lip et al., 2010a). Grundsätzlich wird die Triple-Therapie für diese Patientenpopulation empfohlen. Um die Gefahr schwerwiegender Blutungen zu minimieren, sollte die Dauer der Triple-Therapie jedoch so kurz wie möglich sein und daher DES bei Patienten mit einer Indikation zur oralen Indikation nur in besonderen Situationen implantiert werden (lange Gefäßläsionen, kleine Gefäße, Diabetes mellitus), in der Regel werden BMS empfohlen (Lip et al., 2010a).

## 1.4 Antithrombotische Medikamente

Im Weiteren sollen die antithrombotischen Medikamente, die innerhalb der Untersuchung verwendet wurden, charakterisiert und die klinische Evidenz dargelegt werden.

### 1.4.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozytenaggregationshemmer sind Medikamente, welche die Verklumpung von Blutplättchen und damit bevorzugt die arterielle Thrombenbildung verhindern.

Eingesetzt wird diese Medikamentengruppe vor allem zur Vorbeugung und Behandlung von atherosklerotischen Gefäßkrankheiten wie der Koronaren Herzkrankheit, des Schlaganfalles und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK).

**Acetylsalicylsäure (ASS)** bewirkt infolge irreversibler Hemmung der Cyclooxygenase eine Blockade der thrombozytären Thromboxan-Bildung, welches zur Thrombozytenaggregation notwendig ist. Die Wirkdauer beträgt entsprechend der thrombozytären Lebensdauer circa sieben Tage. Infolge der Hemmung der Cyclooxygenase wird gleichzeitig die Prostaglandinsynthese inhibiert, was zu einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen führt.

Eine Metaanalyse zeigt, dass die alleinige ASS Gabe bei VHF Patienten zu einer nur mäßigen Verminderung des Schlaganfall Risikos um relativ 19% führt (Hart et al., 1999).

**Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>, Iscover<sup>®</sup>)**, ein P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor, hemmt die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Thrombozytenrezeptor und verhindert auf diese Weise die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung über den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorkomplex.

Der Wirkungseintritt ist unter Verwendung der Erhaltungsdosis verzögert (ca. vier bis sieben Tage), jedoch durch Aufsättigung mit 300mg auf sechs Stunden oder mit 600mg auf ca. zwei Stunden zu verkürzen (Bonzel et al., 2008).

In der CAPRIE Studie wurde der Nutzen einer Therapie mit Clopidogrel mit dem von ASS bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt, Zustand nach Schlaganfall bzw. mit symptomatischer pAVK über knapp zwei Jahre verglichen. Für das Gesamtkollektiv konnte eine signifikante Überlegenheit von Clopidogrel gezeigt werden. Das Risiko für einen erneuten Myokardinfarkt, einen Schlaganfall oder für einen vaskulär bedingten Tod konnte in der Clopidogrel-Gruppe signifikant gesenkt werden (CAPRIE Steering Committee, 1996).

## **Kombination aus ASS und Clopidogrel**

In der ISAR Studie wurde die Überlegenheit der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie bestehend aus ASS und Ticlopidin (P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor wie Clopidogrel) gegenüber einer Antikoagulation hinsichtlich des Auftretens ischämischer Ereignisse und Blutungen nach PCI mit Stentimplantation gezeigt (Schömig et al., 1996). Die STARS Studie verglich ASS, ASS/Warfarin Kombination und ASS/Ticlopidin Kombination nach PCI bezüglich ischämischer- und Blutungskomplikationen. In der ASS/Ticlopidin-Gruppe zeigte sich eine hochsignifikante Senkung des Risikos für die Endpunkte Stent-Thrombose, erneuter Myokardinfarkt und Notwendigkeit zur Revaskularisierung. Jedoch trat im Vergleich zur ASS-Gruppe ein signifikant höheres Risiko für Blutungen auf. Das Blutungsrisiko in der ASS/Ticlopidin-Gruppe war jedoch ähnlich dem Risiko der ASS/Warfarin Gruppe (Leon et al., 1998). Die CLASSICS Studie etablierte die Rolle von Clopidogrel bei Patienten, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen. Sie wies nach, dass Clopidogrel der früher für diese Indikation eingesetzten Substanz Ticlopidin, hinsichtlich der Verhinderung von Koronarereignissen nach Stentimplantation äquivalent war, aber ein besseres Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil hat (Bertrand et al., 2000). In der PCI-CURE Studie war bei Patienten, die sich einer PCI unterzogen, die Kombination aus ASS und Clopidogrel im Vergleich zu ASS und Placebo mit einer Risikoreduktion von 31% eines kardiovaskulären Todes bzw. Myokardinfarktes verbunden (Mehta et al., 2001).

Mit CREDO wurde eine weitere große Studie durchgeführt, die einen Vorteil für die duale Thrombozytenaggregationshemmung bestehend aus ASS und Clopidogrel nach einem Herzkathetereingriff zeigt. Hier wurde nach einjähriger dualer Therapie das Risiko für Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall um 26,9% gesenkt (Steinhubl et al., 2002).

Auch die COMMIT/CCS-2 und die CLARITY-TIMI 28 Studien belegen die Überlegenheit der dualen Therapie mit ASS und Clopidogrel, hier bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Hebung mit einem Follow up von 30 bzw. 28 Tagen (Chen et al., 2005; Sabatine et al., 2005).

In der ESC/EACTS Leitlinie wird die duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie mit ASS und Clopidogrel bei Patienten mit stabiler Angina pectoris nach BMS-Implantation für vier Wochen, nach DES-Implantation für sechs Monate bis zu einem Jahr und bei akutem Koronarsyndrom für ein Jahr empfohlen (Wijns et al., 2010).

#### 1.4.2 Orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten (OAC)

In Deutschland werden aus dieser Wirkstoffklasse **Phenprocoumon (Falithrom<sup>®</sup>)**, **Marcumar<sup>®</sup>)** und **Warfarin (Coumadin<sup>®</sup>)** klinisch verwendet.

Hauptsächlich werden OAC bei VHF, nach tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien und nach mechanischem Herzklappenersatz eingesetzt.

Die oralen Antikoagulantien wirken, indem sie die Synthese der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X durch kompetitive Hemmung der Vitamin K-Epoxidreduktase verhindern. Da bei Beginn der OAC-Therapie noch intakte Gerinnungsfaktoren zur Verfügung stehen und die Synthese der gerinnungsinhibitorischen Substanzen Protein C und S zunächst stärker gehemmt wird als die der Gerinnungsfaktoren, haben die OAC einen verzögerten Wirkungseintritt und initial kann eine prothrombotische Gerinnungssituation entstehen.

Die notwendige Dosis für jeden Patienten ist individuell sehr verschieden. Daher wird mit Hilfe des INR-Wertes (International Normalized Ratio) die Gerinnung kontrolliert und die OAC-Dosis angepasst. Bei VHF wird im Allgemeinen ein INR von 2,0-3,0 empfohlen (Fuster et al., 2006).

Das Wirkungsmaximum tritt nach circa 48-72 Stunden ein. Nach Absetzen der OAC dauert es ungefähr sieben bis zehn Tage bis zur Normalisierung der Gerinnung.

Bei Operationen oder invasiven diagnostischen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko ist zur Vermeidung von Blutungen eine Normalisierung der Gerinnung erforderlich. Da es nach Absetzen der OAC, wie oben beschrieben, einige Tage dauert, bis die Gerinnung und damit auch der INR Wert sich normalisiert haben, muss bei kurzfristigen Eingriffen die OAC Wirkung mit Vitamin K oder Gerinnungsfaktoren antagonisiert werden.

Nach den deutschen Leitlinien für diagnostische Herzkatheteruntersuchungen sowie für perkutane Koronarinterventionen werden diese Eingriffe routinemäßig bei einem INR < 2 durchgeführt (Hamm et al., 2008; Bonzel et al., 2008). In Notfällen müssen aber auch bei höherem INR eine HKU oder PCI durchgeführt werden. Bei Absetzen der OAC ist bei Patienten mit hohem thrombembolischen Risiko eine alternative Therapie bestehend aus der subkutanen Gabe von niedermolekularem Heparin [Low molecular weight heparin (LMWH)] oder der intravenösen Applikation von unfraktioniertem Heparin (UFH) indiziert. Diese Heparin-Therapie muss überlappend durchgeführt werden („bridging“), d.h. sowohl bei Absetzen der OAC, sobald der therapeutische INR unterschritten, als auch bei der Reinitiierung, bis der therapeutische INR erreicht ist. Das „bridging“ von Patienten mit oraler Antikoagulation zählte lange zum Standard des periinterventionellen Managements bei der PCI. In den aktuellen europäischen Richtlinien zum antithrombotischen Management von VHF-Patienten mit ACS bzw. mit der Notwendigkeit einer PCI wird alternativ die

ununterbrochene Therapie mit OAC empfohlen, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für thrombotische oder thrombembolische Komplikationen (Lip et al., 2010a). Die OAC spielt bei VHF-Patienten zur Thrombembolieprophylaxe eine überragende Rolle.

#### **1.4.3 Glykoprotein IIb/IIIa (GpIIb/IIIa)-Hemmer**

Diese intravenös einzusetzende Medikamentengruppe blockiert den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor auf der Oberfläche der Thrombozyten, verhindert so die Fibrinogenbindung und wirkt dadurch hemmend auf die Thrombozytenaggregation.

Zurzeit werden drei Medikamente dieser Gruppe in Deutschland klinisch eingesetzt: Abciximab (Reopro<sup>®</sup>), ein monoklonaler Antikörper, und die zwei synthetisch hergestellten Wirkstoffe Tirofiban (Aggrastat<sup>®</sup>) und Eptifibatid (Integrilin<sup>®</sup>).

Der Nutzen der parenteralen GpIIb/IIIa-Hemmer wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen, sowohl für die Verwendung im Rahmen der PCI: EPIC, EPILOG, CAPTURE, IMPACT II, RESTORE, ESPRIT (The EPIC Investigators, 1994; Lincoff et al., 1997; The CAPTURE Investigators, 1997; The IMPACT II Investigators, 1997; The RESTORE Investigators, 1997; O'Shea et al., 2001) als auch beim akuten Koronarsyndrom: PARAGON, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT, GUSTO-IV-ACS (The Paragon Investigators, 1998; The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators, 1998; The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators, 1998; The PURSUIT Trial Investigators, 1998; The GUSTO IV-ACS Investigators, 2001). Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie hat in ihrer PCI-Richtlinie Empfehlungen für die antithrombotische Therapie ausgesprochen. Diese Empfehlungen verdeutlichen die Rolle der GpIIb/IIIa-Hemmer und sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst (Bonzel et al., 2008).

Tab. 1: Antithrombotische Therapie bei PCI  
(nach Bonzel et al., 2008)

### **Sofort-PCI nach diagnostischer Koronarangiographie**

Wenn nicht vorbehandelt:

- Heparin
- ASS
- Clopidogrel

### **Elektive PCI**

- Vorbehandlung mit Thienopyridin zur PCI plus Heparin
- Alternativ Bivalirudin (unabhängig von Vorbehandlung mit Thienopyridin)
- „Bail out“ **GpIIb/IIIa-Rezeptorblockade**
- **GpIIb/IIIa-Rezeptorblockade** bei Hochrisiko (z.B. Thromben) mit reduzierter Heparindosis

### **Dringliche PCI**

*Instabile Angina ohne Markerproteinerhöhung*

- Wie elektive PCI

*Myokardinfarkt ohne ST-Hebung*

- Vorbehandlung mit Thienopyridin + **GpIIb/IIIa-Rezeptorblockade** mit Heparin
- Bei PCI innerhalb von 24 h: **Abciximab** im Katheterlabor
- Bei längerer Wartezeit (>24h): Sequentielle Therapie mit **Tirofiban** oder **Eptifibatid**
- Alternativ Bivalirudin (unabhängig von Vorbehandlung mit Thienopyridin) mit „Bail out“ **GpIIb/IIIa-Rezeptorblockade**
- Alternativ Fondaparinux bei hohem Blutungsrisiko mit Heparin-Bolus

*Myokardinfarkt mit ST-Hebung*

- Frühzeitige Behandlung mit Thienopyridin
- **Abciximab** mit Heparin
- Bivalirudin mit provisionaler **GpIIb/IIIa-Rezeptorblockade**

#### **1.4.4 Unfraktioniertes und Niedermolekulares Heparin**

**Unfraktioniertes Heparin (UFH)** ist ein natürlich vorkommendes Glucosaminglycan. Es wird aus der Schleimhaut von Schweinedärmen und Rinderlungen gewonnen.

UFH hat eine gerinnungshemmende Wirkung, die vor allem auf der Aktivierung von Antithrombin III beruht. Das aktivierte Antithrombin III bindet daraufhin an aktivierte Gerinnungsfaktoren und bewirkt deren Inaktivierung. UFH wird intravenös oder seltener subkutan appliziert. Die individuell notwendige Dosis wird bei der kontinuierlichen Infusion durch regelmäßiges Bestimmen der Prothrombinzeit (PTT) angepasst.

**Niedermolekulares Heparin** (Low molecular weight heparin = LMWH) inaktiviert insbesondere Faktor Xa. LMWH wird durch Spaltung und anschließende Fraktionierung aus Unfraktioniertem Heparin hergestellt (Mousa, 2004). Es hat eine längere Wirkdauer als UFH und wird in der Regel subkutan appliziert.

## **2. Zielstellung**

Die Frage des optimalen postinterventionellen Managements von Patienten mit VHF kann mit der gegenwärtig vorliegenden Evidenz nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Vor diesem Hintergrund wurde die AFCAS Studie (Management of patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting) initiiert, welche zum Ziel hat, die Verwendung der unterschiedlichen antithrombotischen Medikamentenkombinationen zu erfassen und die Effizienz und Sicherheit der Medikamentenkombinationen zu evaluieren.

Mit der vorliegenden Arbeit wird die für die AFCAS Studie im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität rekrutierte Patientenpopulation untersucht. Das Auftreten thrombembolischer Ereignisse und Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes wird in Abhängigkeit von der verwendeten antithrombotischen Medikamentenkombination analysiert.

### **3. Methodik**

#### **3.1 Studiendesign**

Bei der AFCAS Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, prospektive Registerstudie. Die Teilnahme an dieser Studie erfolgte nach Votum der Ethik-Kommission der Martin-Luther-Universität.

Für diese Arbeit wurden ausschließlich die Daten des Studienzentrums Universitätsklinikum Halle (Saale) verwendet.

#### **3.2 Patientenselektion**

Eingeschlossen wurden Patienten mit VHF, die sich im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2009 einer perkutanen Koronarintervention mit Stentimplantation in der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Halle (Saale) unterzogen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die nicht einwilligungsfähig oder –willig waren, sowie Patienten mit Krankheiten oder Funktionsstörungen, die nach Beurteilung des Prüfarztes eine Teilnahme an dieser klinischen Prüfung nicht erlaubten.

#### **3.3 Studiendurchführung**

##### **3.3.1 Patientenrekrutierung**

Im Zeitraum von 01.01.2007 bis 31.12.2009 wurde geprüft, ob Patienten, die sich einer PCI mit Stentimplantation unterzogen hatten, ein VHF aufwiesen.

Dafür wurden konsekutiv alle Patienten, die einen Stent erhalten hatten, über die Datenbank des Herzkatheterlabors der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III und das Krankenhausinformationssystem (ORBIS) des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität identifiziert. Anschließend wurde durch Studium der Patientenakten überprüft, ob bei diesen Patienten ein VHF vorlag. Hierbei wurden insbesondere die Anamnese, EKG-Befunde und Arztbriefe begutachtet.

Wenn auf diese Weise ein Patient mit Vorhofflimmern nach aktueller Stentimplantation identifiziert wurde, erfolgte anschließend ein Gespräch mit dem Patienten über die Registerstudie und es wurde dem Patienten ein Informationsdokument übergeben. So wurde der Patient über die Art, die Bedeutung und die Tragweite der Studie, den Studienablauf und seine Rechte bei der Teilnahme an der Studie informiert. Nach schriftlicher Einverständniserklärung durch die Unterschrift des Patienten erfolgte der Einschluss in die Studie.



## Probandeninformation

Prospektive Registerstudie zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern nach Stentimplantation der Herzkranzarterien

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie leiden unter der Rhythmusstörung Vorhofflimmern. In der Regel ist bei dieser Erkrankung die Gabe einer Blutverdünnung (Marcumar®, Falithrom®) zur Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln und daraus resultierender Blutgefäßverschlüsse (Schlaganfall, und andere) notwendig. Bei manchen Patienten, bei denen kein oder nur ein Risikofaktor vorliegt, kann die alleinige Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin®) ausreichend sein.

Weiterhin ist bei Ihnen eine Herzkatheteruntersuchung und eine Stentimplantation in die Herzkranzarterien durchgeführt worden. Zur Verhinderung der Blutgerinnselbildung in den Stents ist im Falle eines reinen Metallstents eine mindestens vierwöchige, im Falle eines modernen, medikamentenfreisetzenden Stents (Drug-eluting Stent, Cypher®, Taxus®, u.a.) eine mindestens sechsmontatige, kombinierte Gabe von Blutplättchenhemmern (ASS, Clopidogrel) notwendig.

Die Frage, die wir in dieser Register-Studie untersuchen wollen, ist, welche blutverdünnende Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach Stentimplantation gegeben werden sollte, ob die alleinige, kombinierte Gabe von Blutplättchenhemmern ausreichend ist, oder ob diese Therapie mit anderen, blutverdünnenden Medikamenten (Marcumar®, Falithrom®, Bauchspritzen/niedermolekulare Heparine) kombiniert werden sollte.

### Studienablauf

Wir planen weltweit in Form eines Registers alle Patienten mit Vorhofflimmern zu erfassen, bei denen eine Stentimplantation in den Herzkranzarterien durchgeführt wurde. Ihr Arzt wird die Studie nochmals detailliert mit Ihnen besprechen. Nach Erhalt Ihres Einverständnisses werden Ihre Daten in einem Prüfbogen festgehalten, der nicht mit Ihrem Namen, sondern lediglich mit einer anonymen Kennziffer versehen ist. Diese Daten werden anonymisiert in eine Datenbank eingegeben. Weiterhin wird Ihr Prüfarzt Sie in einem, drei, sechs und 12 Monaten nach Einschluss in die Registerstudie erneut (telefonisch, o.a.) kontaktieren und Sie zu Ihrem Befinden, Ihren potentiellen weiteren Krankenhausaufenthalten und Ihrer aktuellen Medikation befragen.

### Risiken

Da nur Daten innerhalb dieses Registers erhoben werden, bestehen keine Risiken auf Grund der Teilnahme an dieser Registerstudie.

### Rechte

Die bei dieser Studie erhobenen Daten werden in einem Prüfbogen festgehalten, der nicht mit Ihrem Namen, sondern lediglich mit einer anonymen Kennziffer versehen ist. Der Prüfarzt kontrolliert die Daten. Vertreter der zuständigen Überwachungsbehörden erhalten auf Wunsch ebenfalls Einsicht in die Unterlagen. Wir garantieren Ihnen, dass Ihr Name und Ihre Teilnahme sowie alle anderen Informationen streng vertraulich behandelt werden.

Diese Studie wurde einer Ethikkommission zur Kenntnisnahme vorgelegt. Die international geltenden Richtlinien für die Durchführung von Register-Studien werden streng eingehalten werden.

Wenn Sie teilnehmen möchten, geben Sie dazu bitte Ihr schriftliches Einverständnis. Dieses können Sie während der Studie zu jedem Zeitpunkt zurückziehen und Ihre Studienteilnahme beenden. Wann immer Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt.

Name des Prüfarztes: Dr. Axel Schlitt

Krankenhausadresse: Klinik für Innere Medizin III, Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube Str. 40  
06120 Halle/Saale

Telefon: 0345 557 0

Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie an dieser Register-Studie teilnehmen. Sie wird einen wesentlichen Anteil zur Anwendung einer sicheren und besser verträglichen Medikation für Patienten mit Vorhofflimmern nach Stentimplantation in die Herzkranzarterien beitragen.

Abb. 6: Probandeninformation

### 3.3.2 Erhebung der Basisdaten

Nachdem die Patienten aus dem Krankenhaus entlassen waren, wurden die Basisdaten durch Studium der Patientenakten erhoben. Dazu gehörten insbesondere die demographischen Parameter, die Krankheitsanamnese und die medizinischen Details des Krankenhausaufenthaltes.

**Im Rahmen der Anamnese** wurden für jeden Patienten die in Tabelle 2 genannten Daten erfasst:

Tab. 2: Anamnesedaten

Geschlecht	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
Alter	Typ des Vorhofflimmerns
Gewicht	Vorerkrankungen
Körperlänge	

Aus dem Gewicht und der Körperlänge des Patienten wurde der **Body Mass Index (BMI)** bestimmt, der eine Bewertung des Patientengewichts ermöglicht. Der BMI errechnet sich aus dem Gewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körperlänge in Metern ( $BMI = \text{Gewicht} / \text{Körperlänge}^2$ ). Die Normwerte liegen bei 18,5-24,99 kg/m<sup>2</sup>, während ein BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> als Untergewicht,  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> als Übergewicht und ein BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> als Adipositas klassifiziert wird (WHO, 2000).

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden Arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Rauchen, Diabetes mellitus sowie das Vorliegen einer positiven Familienanamnese für KHK erfasst.

Patienten wurden als **hyperton** eingestuft, wenn sie einen Blutdruck  $\geq 140/90$  mmHg aufwiesen oder bereits blutdrucksenkende Medikamente einnahmen.

Eine **Dyslipoproteinämie** wurde für diese Untersuchung definiert als Gesamtcholesterol  $\geq 5,2$  mmol/l bzw. bei bereits erfolgter Therapie mit Lipidsenkern.

Bei bereits vordiagnostiziertem Diabetes mellitus unter diätischer Therapie, Einnahme oraler Antidiabetika oder Insulintherapie und bei Patienten mit einem Nüchtern-Blutzucker  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l) bzw. einem Gelegenheits-Blutzucker  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) wurde ein **Diabetes mellitus** zu Grunde gelegt.

Eine **positive Familienanamnese für die Koronare Herzkrankheit** wurde angenommen, wenn ein koronares Ereignis (PTCA, aorto-koronare Bypass-Operation, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod) bei einem Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister oder Kinder) vor dem 65. Lebensjahr eingetreten war.

Das **Vorhofflimmern** wurde anhand der in der Einleitung beschriebenen Klassifikation in **drei Kategorien** eingeteilt (**paroxysmal, persistierend, permanent**).

Zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos wurde der **CHADS<sub>2</sub>-Score** kalkuliert. Der CHADS<sub>2</sub>-Score errechnet sich wie folgt.

Tab. 3: CHADS<sub>2</sub>-Score

	Risikofaktoren	Punkte
<b>C</b>	Herzinsuffizienz	1
<b>H</b>	Arterielle Hypertonie	1
<b>A</b>	Alter ≥ 75 Jahre	1
<b>D</b>	Diabetes mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Schlaganfall oder Transitorische ischämische Attacke (TIA)	2
	<b>Maximum Score</b>	<b>6</b>

Mit Hilfe des CHADS<sub>2</sub>-Scores kann das prozentuale jährliche Schlaganfallrisiko abgeschätzt werden (Gage et al., 2001).

Tab. 4: CHADS<sub>2</sub>-Score und jährliches Schlaganfallrisiko

CHADS <sub>2</sub> -Score	Schlaganfallrisiko (%)
0	2
1	3
2	4
3	6
4	9
5	13
6	18

**Im Zusammenhang mit der PCI** wurden die in Tabelle 5 genannten Daten erhoben:

Tab. 5: Daten bezüglich der PCI

Indikation für die PCI	Schleusengröße, Art des verwendeten Gefäßverschlusses
Dringlichkeit der PCI	Anzahl und Lokalisation der behandelten Gefäßsegmente mit Art und Größe der verwendeten Stents
Gefäßstatus	Blutwerte nach dem Eingriff (Erythrozytenzahl, Thrombozytenzahl, Hämoglobin)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	Antithrombotische Medikation im zeitlichen Zusammenhang mit der PCI
Blutwerte vor dem Eingriff (Erythrozytenzahl, Thrombozytenzahl, Hämoglobin, INR, Brain Natriuretic Peptide [BNP], D-Dimer)	Kardiovaskuläre Ereignisse, Blutungsereignisse sowie Komplikationen an der Gefäßzugangsstelle
Eingriff in einer Sitzung/ In mehreren Sitzungen	Antithrombotische Medikation zur Zeit des Ereignisses
Ort des Gefäßzugangs	Blutwerte (Erythrozytenzahl, Thrombozytenzahl, Hämoglobin, INR) zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses

Die **Indikationen für eine PCI** waren stabile Angina pectoris, stille Ischämie, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Hebung (NSTEMI) und Myokardinfarkt mit ST-Hebung (STEMI). Letzterer wurde noch einmal unterteilt in den akuten STEMI, wenn die Symptomatik innerhalb der letzten 24 Stunden begonnen hatte, den vor kurzem stattgefundenen Myokardinfarkt bei Symptombeginn zwischen 24 Stunden und 30 Tagen und den früheren Myokardinfarkt, welcher länger als 30 Tagen zurücklag. Die **Dringlichkeit der PCI** wurde in drei Kategorien eingeteilt (geplant, dringend und notfallmäßig).

Der **Gefäßstatus** beschreibt die im Rahmen einer Koronaren Herzkrankheit erkrankten Herzkranzgefäße, wobei erkrankt definiert wurde als Koronarstenose  $\geq 30\%$  in der Koronarangiographie in einer, zwei oder drei der drei großen Koronararterien (LAD, RCX oder RCA). So konnte eine Einteilung in Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankung vorgenommen werden.

Die Bestimmung der **Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)** erfolgte in der Regel durch die Echokardiografie, seltener durch die Ventrikulographie oder die Angioszintigraphie. Hierfür stand ein Zeitraum von 30 Tagen vor bzw. nach der PCI zur Verfügung.

Folgende **Laborparameter** wurden nach Entnahme einer venösen Blutprobe vor und nach der PCI und bei Auftreten eines Blutungsereignisses bestimmt: **Erythrozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin**, während die **International Normalized Ratio (INR)** nur vor der PCI und bei Auftreten eines Blutungsereignisses, nicht jedoch nach der PCI ermittelt wurde. Die labortechnische Methode der Bestimmung der Erythrozytenzahl, der Thrombozytenzahl und des Hämoglobins im Rahmen des kleinen Blutbildes wird im nächsten Abschnitt separat erläutert. Der Parameter INR wird wegen der klinischen Relevanz im Rahmen der oralen Antikoagulation ebenfalls im nächsten Abschnitt diskutiert. Als weitere Laborparameter wurden vor der PCI das **Brain Natriuretic Peptide (BNP)** und das **D-Dimer** bestimmt. Es wurde weiterhin erfasst, ob die PCI in **einer Sitzung** durchgeführt wurde oder ob **mehrere Sitzungen** notwendig waren.

Der **Gefäßzugang** für die Koronarintervention, welcher über die Arteria femoralis, die Arteria radialis oder die Arteria brachialis erfolgte, wurde ebenfalls dokumentiert.

Relevante Parameter waren weiterhin die **Schleusengröße**, die in French (1F=1/3mm) angegeben wird und die Art des verwendeten **Gefäßverschluss** (manuelle oder mechanische Kompression, Gefäßverschlussysteme).

Für jeden Eingriff war die **Anzahl der behandelten Gefäßsegmente** ermittelt worden. Weiterhin erfolgte für jede Stentimplantation die Erfassung der **betroffenen Arterie**, der **Art (BMS oder DES)** und der **Größe und Länge des verwendeten Stents**.

Ebenfalls dokumentiert wurden **Komplikationen**, die potentiell mit dem Eingriff assoziiert waren.

Die **antithrombotische Medikation im zeitlichen Zusammenhang mit der PCI** sowie **zum Zeitpunkt eventuell aufgetretener Komplikationen** konnte sowohl aus Medikamenten bestehen, die der Patient bereits vor dem Eingriff als Dauermedikation einnahm als auch aus Medikamenten, die im Zusammenhang mit der PCI temporär oder als Dauertherapie initiiert wurden.

Für den Zeitraum vom Eingriff bis zur Krankenhausentlassung wurden die kardiovaskulären Ereignisse, die Blutungsereignisse und die Komplikationen an der Gefäßzugangsstelle erfasst.

Zu den **kardiovaskulären Ereignissen** zählten der spontane akute Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI, der nicht durch einen perkutanen oder chirurgischen Revaskularisierungseingriff ausgelöst wurde), die Revaskularisierung und die Stentthrombose. Die Definition der Stentthrombose erfolgte gemäß der Academic Research Consortium (ARC) Klassifikation: definitive, wahrscheinliche und mögliche Stentthrombose (Cutlip et al., 2007). Die definitive Stentthrombose wurde durch eine angiographische Untersuchung nachgewiesen und es traf mindestens eines der folgenden Kriterien zu: ischämische Symptome in Ruhe, neue EKG-Veränderungen, die auf eine akute Ischämie hindeuten, ein charakteristischer Anstieg und Abfall der kardialen Biomarker oder der pathologische Nachweis der Stentthrombose. Die wahrscheinliche Stentthrombose wurde definiert als unerklärter Tod innerhalb von 30 Tagen nach der PCI oder aber als akuter Myokardinfarkt, der das Versorgungsgebiet des behandelten Gefäßes betrifft. Bei einem unerklärten Tod im Zeitraum von 30 Tagen nach der PCI bis zum Ende des follow up wurde von einer möglichen Stentthrombose ausgegangen. Des Weiteren gehörten zu den kardiovaskulären Komplikationen die arterielle Thrombose bzw. Thrombembolie (aufgrund von Symptomen bzw. Hinweisen, die zum Verdacht auf Ischämien der Gliedmaßen oder der inneren Organe Anlass geben) und die transiente ischämische Attacke bzw. der Apoplex (vorübergehendes oder permanentes neurologisches Defizit). Schließlich fielen auch die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie (beide bestätigt durch Bildgebung) bzw. andere venöse Thrombosen oder Thrombembolien in diese Kategorie. Der kardiovaskuläre Tod zählte ebenfalls zu den kardiovaskulären Ereignissen. Demgegenüber stand der nicht-kardiovaskuläre Tod, der als Folge einer anderen Grunderkrankung eingetreten war.

Die **Blutungsereignisse** wurden in schwere und leichte Blutungen unterteilt. Schwere Blutungen wurden definiert als solche, die Bluttransfusionen, chirurgische oder endoskopische Interventionen erforderlich machten oder aber zu bleibenden Beeinträchtigungen bzw. zum Tod des Patienten führten. Intrakranielle Blutungen wurden immer als schwer betrachtet. Als leicht wurden Blutungen bezeichnet, die keine Behandlung benötigten bzw. wenn keine chirurgische oder endoskopische Intervention erforderlich war.

Abschließend wurde eine detaillierte Aufstellung der **Entlassungsmedikation** durchgeführt, die dem Entlassungsbrief entnommen wurde. Die antithrombotische Medikation bei Entlassung wurde in vier Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe stellte

die duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie mit ASS und Clopidogrel dar. Die zweite Gruppe bestand aus der im Abschnitt Einleitung beschriebenen Triple-Therapie. Da die Entlassung der Patienten in der Regel wenige Tage nach der PCI erfolgte, erhielt ein Großteil der Patienten zu diesem Zeitpunkt noch eine „Bridging“-Therapie mit LMWH. Aus diesem Grunde wurde der Term Triple-Therapie auf folgende Kombinationen angewandt: ASS + Clopidogrel + Antikoagulation (OAC und/oder LMWH). Die dritte Gruppe enthielt Clopidogrel + Antikoagulation (OAC und/oder LMWH). Patienten der vierten Gruppe wurden ausschließlich mit einer Antikoagulation behandelt (OAC oder OAC+LMWH).

### **Erythrozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin**

(bezugnehmend auf die Bestimmung der Laborparameter-siehe oben)

Erythrozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin werden i.R. des kleinen Blutbilds analysiert. In unserem Klinikum wird die Bestimmung mit dem vollautomatisches Analysengerät XE-2100 durchgeführt. Die Mehrkanalmesstechnologie des Gerätes gewährleistet die Bestimmung der verschiedenen Parameter in separaten Messkammern mit jeweils spezifischer Methodik. Die Analyse der **Erythrozyten** und **Thrombozyten** erfolgt gemeinsam in einer Messkammer, da sie sich aufgrund ihrer physiologischen Größenunterschiede eindeutig voneinander trennen lassen.

Nach Verdünnung der Blutprobe wird ein definiertes Volumen durch eine Kapillaröffnung gesaugt. Treten nun Zellen durch die Messöffnung, erzeugen sie eine elektrische Widerstandsänderung, welche als elektrischer Impuls gemessen wird. Die Größe des erhaltenen Impulses ist dabei direkt proportional zur Größe der Zellen.

Die Bestimmung des **Hämoglobin**-Wertes erfolgt im Hämoglobin-Kanal. Dafür wird die Blutprobe ebenfalls verdünnt. Außerdem wird der Probe ein Tensid, das Natrium-Lauryl-Sulfat (SLS), zugesetzt. SLS löst die Lipoproteine in den Zellmembranen der Zellen und setzt auf diese Weise das Hämoglobin aus den Erythrozyten frei. Weiterhin binden die hydrophoben Gruppen des SLS an den Globin-Anteil und bewirken so eine Konformitätsänderung im Hämoglobin. Hierdurch wird die Oxidation des zweiwertigen Eisens im Hämoglobinmolekül möglich und es entsteht Methämoglobin. Nun binden hydrophile Gruppen des SLS an das dreiwertige Eisen im Methämoglobin. Auf diese Weise entsteht ein stabiler Farbkomplex (SLS-Hämoglobin), der photometrisch mit einem Absorptionsmaximum von 555 nm analysiert werden kann (Sysmex, 2008).

### **International Normalized Ratio**

Der INR (International Normalized Ratio) dient der Erkennung von Störungen im extrinsischen Aktivierungsweg des plasmatischen Gerinnungssystems. Grundlage der INR-Berechnung ist die Thromboplastinzeit-Ratio (PR):

$$PR = \frac{\text{Thromboplastinzeit des Patientenplasmas (s)}}{\text{Thromboplastinzeit des Normalplasmapools (s)}}$$

Um die Thromboplastinzeit des Patientenplasmas zu bestimmen, wird Zitratplasma mit einem Überschuss an Gewebsthromboplastin und Kalziumionen inkubiert. Die Dauer bis zum Eintritt der Gerinnung ist von der Aktivität der Faktoren X, VII, V und II sowie Fibrinogen im Plasma abhängig. Die Thromboplastinzeit dient somit zur Prüfung des extrinsischen Aktivierungsweges (Faktor VII) und der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnung (Faktor X, V, II, I).

Die Thromboplastinzeit ist stark abhängig vom verwendeten Thromboplastinpräparat. Thromboplastine werden sowohl aus verschiedenen Organen (Gehirn, Lunge, Plazenta) gewonnen als auch gentechnologisch hergestellt. Die Thromboplastinpräparate haben unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber Verminderungen der Gerinnungsfaktoren. Zusätzlich werden sie verschieden stark durch die inaktiven Vorstufen der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren beeinflusst, die in besonders hoher Konzentration bei Einnahme oraler Antikoagulantien (Vitamin K-Antagonisten) auftreten.

Durch die Entwicklung von internationalen Thromboplastin-Referenzpräparationen wurde ein neuer Bewertungsmaßstab für die Thromboplastinzeit-Bestimmung, der INR, eingeführt. Hierfür werden die verschiedenen Thromboplastine gegen ein internationales Referenzthromboplastin kalibriert, wobei ihre Empfindlichkeit im Vergleich zur Referenzpräparation als International Sensitivity Index (ISI) bestimmt wird. Die Thromboplastinzeit-Ratio (s.o.) wird nun mit dem ISI-Wert des verwendeten Thromoplastin potenziert.

$$INR = PR^{ISI}$$

Die INR-Bestimmung ist heute der Goldstandard für die Überwachung einer dauerhaften Therapie mit oralen Antikoagulantien. Da die erfassten Gerinnungsfaktoren in der Leber synthetisiert werden, kann mit Hilfe des INR-Wertes die Synthesekapazität der Leber beurteilt werden (Dörner, 2006).



### **3.4 Datenerfassung und Statistische Auswertung**

#### **3.4.1 Datenerfassung und –verarbeitung**

Zur Erhebung der Daten wurde der Datenerfassungsbogen der AFCAS-Studie verwendet. Anschließend wurden die Daten in eine Excel-Datenbank eingegeben. Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences®) in der Version 14.0 eingesetzt.

#### **3.4.2 Statistische Verfahren**

Zur Charakterisierung kontinuierlicher, normal verteilter Variablen wurde der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung verwendet. Für kontinuierliche, schief verteilte Variablen wurden der Median und die 25%/75% Perzentilen ermittelt. Kategoriale Variablen wurden in Prozent dokumentiert.

Zum statistischen Vergleich von Untergruppen wurde bei kontinuierlichen, normal verteilten Variablen der ANOVA-Test, bei kontinuierlichen, schief verteilten Variablen der Kruskal-Wallis-Test, und bei kategorialen Variablen der Chi-Square-Test angewendet. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 4. Resultate

### 4.1 Patientenpopulation

Für diese Promotionsarbeit wurde zunächst die untersuchte Patientenpopulation charakterisiert. Hierbei wurden Alter, Geschlecht, kardiale Risikofaktoren und relevante Vorerkrankungen sowohl der Gesamtpopulation als auch in Abhängigkeit vom Typ des VHF untersucht (Tabelle 6). Das durchschnittliche Alter der Patientenpopulation belief sich auf  $71,8 \pm 8,3$  Jahre. Der Anteil der männlichen Patienten betrug charakteristischerweise für eine Kohorte von Patienten mit Koronarer Herzkrankheit circa  $3/4$  (71,3%). Der kardiale Risikofaktor Übergewicht wurde über den Body Mass Index erfasst, der einen durchschnittlichen Wert von  $28,5 \pm 4,7 \text{kg/m}^2$  ergab. Ein sehr hoher Anteil der Patienten (98,5%) wies eine arterielle Hypertonie auf.

Im Vergleich der Gruppen ist der signifikant unterschiedliche Anteil der anamnestisch erfassten Herzinsuffizienz bezogen auf die verschiedenen VHF-Typen hervorzuheben (26,4% bei paroxysmale VHF; 44,0% bei persistierendem VHF; 56,3% bei permanentem VHF;  $p=0,001$ ). Die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) unterschied sich ebenfalls signifikant ( $p<0,001$ ) in den verschiedenen VHF-Gruppen. Die im Mittel kleinste LVEF ( $40,1 \pm 15,0\%$ ) trat bei permanentem VHF auf (anamnestisch größter Anteil an Herzinsuffizienz), die LVEF bei paroxysmale VHF ( $51,0 \pm 13,2\%$ ) und persistierendem VHF ( $51,3 \pm 19,0\%$ ) waren ähnlich. In der Gesamtpopulation beträgt der Anteil der Diabetiker 50%, in der Gruppe der Patienten mit persistierendem VHF liegt er bei 40,0%, bei paroxysmale VHF bei 46,5% und bei permanentem VHF ist er mit 64,6% am größten ( $p=0,058$ ). Im Vergleich der Gruppen bzgl. der anderen, in Tabelle 6 genannten Variablen traten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den drei verschiedenen VHF Gruppen auf.

Tab. 6: Patientenpopulation: Alter, Geschlecht, kardiale Risikofaktoren und relevante Vorerkrankungen (Kontinuierliche, normal verteilte Variablen sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, kategoriale Variablen in Prozent dargestellt)

Variable	Gesamt (n=202)	Paroxysmales VHF (n=129)	Persistieren- des VHF (n=25)	Permanen- tes VHF (n=48)	p-Wert
Alter, Jahre	71,8 $\pm$ 8,3	71,8 $\pm$ 8,1	72,4 $\pm$ 9,2	71,5 $\pm$ 8,4	0,904
Geschlecht, männlich, %	71,3	71,3	68,0	72,9	0,907
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	28,5 $\pm$ 4,7	28,3 $\pm$ 4,6	29,0 $\pm$ 5,3	28,6 $\pm$ 4,8	0,791
Arterielle Hypertonie, %	98,5	98,4	96,0	100,0	0,405
Dyslipoprotein- ämie, %	74,8	76,0	76,0	70,8	0,774
Diabetes mellitus, %	50,0	46,5	40,0	64,6	0,058
Raucher, %	17,3	14,7	24,0	20,8	0,407
Positive Familien- anamnese KHK, %	18,8	19,4	16,0	18,8	0,925
Gastrointestinales Ulkus in Anamnese, %	6,4	6,2	4,0	8,3	0,761
Apoplex/ TIA in Anamnese, %	11,4	12,4	8,0	10,4	0,794
Blutungen in Anamnese, %					
zerebral	2,0	1,6	4,0	2,1	0,722
gastrointestinal	2,5	3,1	4,0	0,0	0,434
Herzinsuffizienz in Anamnese, %	35,6	26,4	44,0	56,3	0,001
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), %	48,7 $\pm$ 15,1	51,0 $\pm$ 13,2	51,3 $\pm$ 19,0	40,1 $\pm$ 15,0	<0,001
Tiefe Venen- thrombose	2,5	3,1	4,0	0,0	0,402
Lungenembolie in Anamnese, %	2,0	3,1	0,0	0,0	
Dilatative Kardiomyopathie in Anamnese, %	9,4	6,2	20,0	12,5	0,068
Intrakardialer Thrombus, %	2,5	2,3	0,0	4,2	0,545

## 4.2 Details der Perkutanen Koronarintervention (PCI)

In den Tabellen 7a und 7b werden die Daten in Bezug auf die Perkutane Koronarintervention detailliert dargestellt. Auch hier wurden sowohl die Gesamtpopulation als auch die unterschiedlichen VHF-Typen hinsichtlich der Variablen analysiert. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse kurz beschrieben. Der prozentual größte Anteil der Patienten unterzog sich einer PCI aufgrund einer stabilen Angina pectoris (38,1%), dies erklärt auch einen Anteil von 36,1% an geplanten Eingriffen. 29,7% der Patienten wurden wegen einer instabilen Angina pectoris, 21,8% wegen eines NSTEMI und 6,4% wegen eines STEMI behandelt. Dies entspricht einem Patientenanteil von 57,9%, der aufgrund eines Akuten Koronarsyndroms eine Stentimplantation erhielt. Ein großer Anteil der PCI mit dringender Notwendigkeit (42,1%) bzw. mit Notfallindikation (21,9%) entfiel auf Patienten mit ACS.

Beinahe alle Eingriffe (96,0%) konnten innerhalb einer Sitzung abgeschlossen werden. Der bevorzugte Gefäßzugang war die Arteria femoralis (90,6%). Der Zugang über die Arteria radialis wurde in 7,9% und über die Arteria brachialis in 1,5% der Fälle gewählt. Bei 45,3% der Patienten bestand eine Dreigefäßerkrankung, während Zweigefäßerkrankungen in 30,3% und Eingefäßerkrankungen in 24,4% der Fälle festgestellt wurden.

202 Patienten erhielten insgesamt 325 Stents. Bei der Wahl des Stenttyps wurden BMS (90,8%) gegenüber DES (8,6%) bevorzugt. Meist wurde nur ein Gefäßsegment behandelt (83,7%) und in der Mehrzahl (56,4%) nur ein Stent implantiert. In 48,9% der Fälle wurde die LAD behandelt, in 32,8% die RCA. Bei der Analyse der an der RCA behandelten Patienten bezüglich der VHF-Typen trat ein signifikanter Unterschied auf ( $p=0,023$ ). Der Gefäßverschluss erfolgte fast ausschließlich durch mechanische Kompression (92,5%).

Tab. 7a: Details der Perkutanen Koronarintervention (PCI) –Teil 1  
(Kategoriale Variablen sind in Prozent dargestellt)

Variable	Gesamt (n=202)	Paroxys- males VHF (n=128)	Persistie- rendes VHF (n=24)	Perma- nentes VHF (n=50)	p-Wert
<b>Indikation für PCI, %</b>					
<b>Stabile Angina pectoris</b>	38,1	38,8	28,0	41,7	0,506
<b>Instabile Angina pectoris</b>	29,7	26,4	44,0	31,3	0,202
<b>NSTEMI</b>	21,8	25,6	20,0	12,5	0,168
<b>STEMI</b>	6,4	7,0	0,0	8,3	0,355
<b>Stille Ischämie</b>	1,5	1,6	4,0	0,0	0,405
<b>Andere</b>	3,5	1,6	8,0	6,3	0,131
<b>Dringlichkeit der PCI, %</b>					
<b>Geplant</b>	36,1	34,1	44,0	37,5	0,626
<b>Dringend</b>	42,1	39,5	40,0	50,0	0,444
<b>Notfall</b>	21,9	26,6	16,0	12,5	0,099
<b>Zeitlicher Rahmen , %</b>					
<b>Eine Sitzung</b>	96,0	95,3	100,0	95,8	0,549
<b>Mehrere Sitzungen</b>	4,0	4,7	0,0	4,2	
<b>Ort des Gefäßzugangs, %</b>					
<b>Arteria femoralis</b>	90,6	88,4	96,0	93,8	0,593
<b>Arteria radialis</b>	7,9	10,1	4,0	4,2	
<b>Arteria brachialis</b>	1,5	1,6	0,0	2,1	
<b>Schleusengröße, %</b>					
<b>5F</b>	55,0	56,6	60,0	47,9	0,507
<b>6F</b>	45,0	43,4	40,0	52,1	
<b>Gefäßstatus, %</b>					
<b>Eingefäßerkrankung</b>	24,4	26,4	36,0	12,8	0,066
<b>Zweigefäßerkrankung</b>	30,3	27,9	40,0	31,9	
<b>Dreigefäßerkrankung</b>	45,3	45,7	24,0	55,3	
<b>Anzahl der behandelten Gefäßsegmente, %</b>					
<b>0</b>	0,5	0,8	0,0	0,0	0,908
<b>1</b>	83,7	84,5	80,0	83,3	
<b>2</b>	15,8	14,7	20,0	16,7	

Tab. 7b: Details der Perkutanen Koronarintervention (PCI) –Teil 2  
 (Kategoriale Variablen sind in Prozent, kontinuierliche, schief verteilte Variablen sind als Median  
 (25%/75%-Perzentile) dargestellt)

Variable	Gesamt (n=202)	Paroxys- males VHF (n=128)	Persistie- rendes VHF (n=24)	Perma- nentes VHF (n=50)	p-Wert
<b>Anzahl der implan- tierten Stents, %</b>					
<b>0</b>	1,0	1,6	0,0	0,0	0,872
<b>1</b>	56,4	56,6	64,0	52,1	
<b>2</b>	30,2	28,7	32,0	33,3	
<b>3</b>	6,9	7,0	4,0	8,3	
<b>4</b>	5,4	6,2	0,0	6,3	
<b>Behandelte(s) Gefäß(e) , %</b>					
<b>LAD</b>	48,9	53,1	50,0	37,8	0,062
<b>RCX</b>	12,1	11,1	20,6	11,0	0,273
<b>RCA</b>	32,8	28,5	29,4	45,1	0,023
<b>Anderes</b>	0,3	0,0	0,0	1,2	0,225
<b>Aortokoronarer     Bypass</b>	5,6	6,8	0,0	5,0	0,253
<b>Stenttyp *, %</b>	(n=325)				
<b>BMS</b>	90,8	88,8	93,2	94,1	0,556
<b>DES</b>	8,6	10,2	6,8	5,9	
<b>Maximaler Stentdurchmesser, mm</b>	3,00 (2,50/3,00)	3,00 (2,50/3,00)	3,00 (2,50/3,25)	3,00 (2,50/3,00)	0,278
<b>Maximale Stentlänge, mm</b>	18,00 (13,00/18,00)	18,00 (13,25/18,75)	18,00 (13,00/18,00)	18,00 (13,00/20,00)	0,691
<b>Gefäßverschluss, %</b>					
<b>Mechanische     Kompression</b>	92,5	92,2	96,0	91,5	0,769
<b>Manuelle     Kompression</b>	0,5	0,8	0,0	0,0	0,755
<b>Gefäßverschluss-     systeme</b>	7,0	7,0	4,0	8,5	0,774

\*Bei 2 Patienten Abbruch der Untersuchung/Intervention

### 4.3 Laborwerte vor der perkutanen Koronarintervention

Vor der PCI wurden folgende Laborwerte bestimmt: Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, INR, BNP und D-Dimer (Tabelle 8). Auch hier wurden die Werte sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subgruppen der VHF-Typen analysiert. Die Werte für Erythrozytenzahl ( $4,49 \pm 0,56$  Mio./ $\mu$ l) und Hämoglobin ( $8,4 \pm 1,2$  mmol/l) der Gesamtpopulation lagen in der Gesamtgruppe am unteren Ende des Normbereiches. Für die Thrombozyten ( $216 \pm 60$  Mio./ $\mu$ l) zeigten sich ebenfalls Werte im Normbereich, wobei hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auftrat: Patienten mit permanentem VHF wiesen die geringste Zahl ( $197 \pm 51$  Mio./ $\mu$ l) und Patienten mit paroxysmalem VHF die höchste Zahl ( $223 \pm 62$  Mio./ $\mu$ l) an Thrombozyten auf ( $p=0,036$ ). Der mediane INR-Wert der Gesamtpopulation [ $1,13$  ( $0,99/1,56$ )] lag am oberen Ende des Normbereiches. Der Median für BNP als Marker für die Herzinsuffizienz ergab mit  $328$  ( $135/727$ ) pg/ml einen Wert nur gering unterhalb der klinisch relevanten Grenze von  $340$  pg/ml (Normwert  $< 100$  pg/ml). Auffällig ist, dass der Median des BNP-Wertes der Gruppe mit permanentem VHF mit grenzwertiger Signifikanz ( $p=0,060$ ) erhöht war [ $484$  ( $252/1359$ ) pg/ml]. Die Bestimmung der D-Dimere ergab für die Gesamtpopulation einen Wert an der oberen Grenze des Normbereiches [ $0,19$  ( $0,11/0,28$ ) mg/l]. In den Gruppen mit persistierendem [ $0,33$  ( $0,11/0,39$ ) mg/l] und permanentem VHF [ $0,21$  ( $0,11/0,25$ ) mg/l] lagen die D-Dimere über dem oberen Grenzwert ( $0,19$  mg/l) in der Gruppe mit paroxysmalem VHF [ $0,18$  ( $0,12/0,28$ ) mg/l] jedoch unter diesem.

Tab. 8: Laborwerte vor der Perkutanen Koronarintervention

(Normal verteilte, kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, schief verteilte, kontinuierliche Variablen sind als Median (25%/75%-Perzentile) dargestellt)

Laborwert	Gesamt	Paroxysmales VHF	Persistierendes VHF	Permanentes VHF	p-Wert
<b>Erythrozytenzahl (Mio./<math>\mu</math>l)</b>	(n=199) 4,49 $\pm$ 0,56	4,45 $\pm$ 0,57	4,69 $\pm$ 0,51	4,48 $\pm$ 0,56	0,154
<b>Hämoglobin (mmol/l)</b>	(n=199) 8,4 $\pm$ 1,2	8,3 $\pm$ 1,2	8,8 $\pm$ 1,0	8,3 $\pm$ 1,1	0,122
<b>Thrombozytenzahl (Mio./<math>\mu</math>l)</b>	(n=198) 216 $\pm$ 60	223 $\pm$ 62	218 $\pm$ 60	197 $\pm$ 51	0,036
<b>INR</b>	(n=194) 1,13 (0,99/1,56)	1,07 (0,99/1,60)	1,18 (1,08/1,87)	1,31 (1,04/1,83)	0,110
<b>BNP (pg/ml)</b>	(n=110) 328 (135/727)	271 (119/549)	202 (142/1135)	484 (252/1359)	0,060
<b>D-Dimere (mg/l)</b>	(n=99) 0,19 (0,11/0,28)	0,18 (0,12/0,28)	0,33 (0,11/0,39)	0,21 (0,11/0,25)	0,830

#### 4.4 Antithrombotische Medikation am Tag der perkutanen Koronarintervention

In Tabelle 9 sind die antithrombotischen Medikamente dargestellt, die am Tag der PCI gegeben wurden. Es wurden wiederum das Gesamtkollektiv sowie die Subgruppen der VHF-Typen untersucht. Die Thrombozytenaggregationshemmer ASS (81,2%) und Clopidogrel (88,1%) wurden bei einem Großteil der Patienten am Tag der PCI eingesetzt. Für die ASS-Therapie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen festgestellt werden ( $p=0,039$ ). Bei paroxysmalem VHF erhielten nur 76,0% der Patienten ASS, bei persistierendem VHF waren es 88,0% und bei permanentem VHF 91,7%. Unfraktioniertes Heparin wurde bei der Mehrzahl der Patienten (57,4%) verwendet, Niedermolekulares Heparin wurde dagegen seltener (42,1%) eingesetzt. Bei der VHF-Subgruppenanalyse wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied für die Verwendung von Unfraktioniertem Heparin gezeigt ( $p=0,001$ ). Eine UFH-Therapie bei persistierendem VHF wurde in nur 28,0% eingeleitet, während bei paroxysmalem VHF in 65,9% der Fälle UFH verwendet wurde. Bei permanentem VHF lag dieser Anteil bei 50,0%. Periinterventionell wurde UFH als Bolus bei 90,1% der Gesamtpopulation verwendet. Es zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied innerhalb der VHF-Gruppen hinsichtlich der Therapie mit Niedermolekularem Heparin ( $p=0,048$ ). Während nur 35,7% der Patienten mit paroxysmalem VHF LMWH erhielten, wurden 52,0% der Patienten mit persistierendem und 54,2% der Patienten mit permanentem VHF mit LMWH behandelt. Am Tag der PCI waren nur 12,4% der Patienten oral antikoaguliert. Eine Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren wurde als Bolus (27,7%) und/oder als kontinuierliche Infusion (7,9%) durchgeführt.

Tab. 9: Antithrombotische Medikation am Tag der PCI

<b>Antithrombotische Medikation, %</b>	<b>Gesamt (n=202)</b>	<b>Paroxysmales VHF (n=129)</b>	<b>Persistierendes VHF (n=25)</b>	<b>Permanentes VHF (n=48)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ASS</b>	81,2	76,0	88,0	91,7	0,039
<b>Clopidogrel</b>	88,1	86,8	88,0	91,7	0,675
<b>Unfraktioniertes Heparin-kontinuierlich</b>	57,4	65,9	28,0	50,0	0,001
<b>Unfraktioniertes Heparin-Bolus zur PCI</b>	90,1	89,9	88,0	91,7	0,570
<b>Niedermolekulares Heparin</b>	42,1	35,7	52,0	54,2	0,048
<b>Orale Antikoagulation</b>	12,4	14,7	0	12,5	0,123
<b>Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer, kontinuierlich</b>	7,9	7,8	12,0	6,3	0,684
<b>Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmer, Bolus</b>	27,7	30,2	20,0	25,0	0,515



Die Abbildungen 7a und 7b stellen die Zusammenhänge des periinterventionellen Managements und dem Auftreten schwerer sowie leichter Blutungen dar.

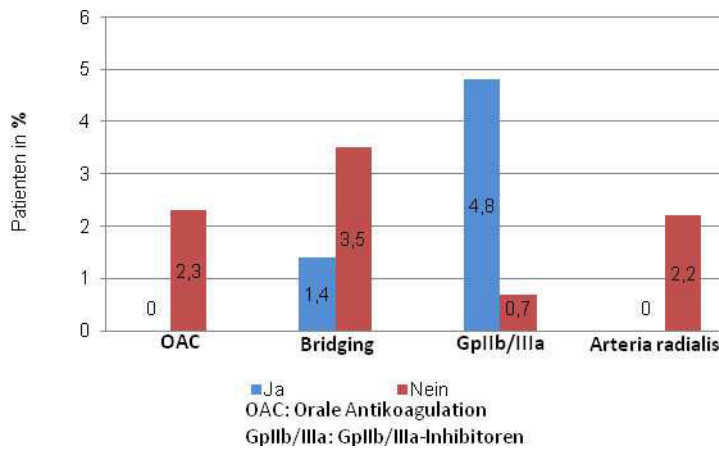


Abb. 7a: Periinterventionelles Management und schwere Blutungen

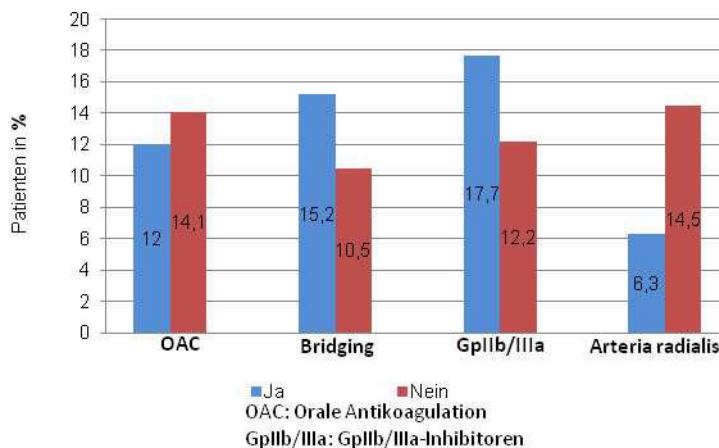


Abb. 7b: Periinterventionelles Management und leichte Blutungen

#### 4.5 CHADS<sub>2</sub>-Score in Abhängigkeit vom Typ des Vorhofflimmerns

Der prozentual größte Anteil (33,2%) aller Patienten hatte einen CHADS<sub>2</sub>-Score von 2. Circa ¼ der Patienten (24,3%) wies einen Score von 3 Punkten auf und 21,8% hatten einen Score von nur einem Punkt. 4 Punkte hatten 14,4% der Patienten, 5 Punkte 4,0%, 6 Punkte 1,5% und 0 Punkte wiesen 1,0% auf.

Die Abbildung 8 zeigt die CHADS<sub>2</sub>-Scores der verschiedenen VHF-Subtypen (p=0,073).

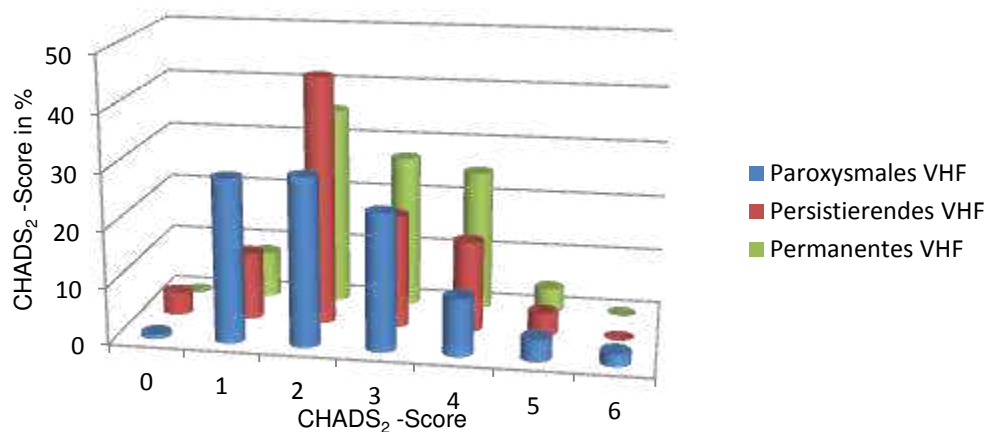


Abb. 8 : CHADS<sub>2</sub>-Score in Abhängigkeit vom Typ des Vorhofflimmerns

In Tabelle 10 wurde der CHADS<sub>2</sub>-Score gruppiert (0 Punkte, 1 Punkt, 2-6 Punkte) dargestellt. Auffällig ist, dass in der Gruppe mit paroxysmalem VHF in 30,3% der Fälle Werte von 0 Punkten bzw. 1 Punkt erreicht wurde. In den Gruppen mit persistierendem VHF (16,0%) und mit permanentem VHF (8,3%) ist dieser Anteil deutlich geringer.

Dementsprechend war der Anteil der Patienten mit einem Score  $\geq 2$  in der Gruppe mit paroxysmalem VHF mit 69,8% am kleinsten, während in der Gruppe mit persistierendem VHF 84% und in der Gruppe mit permanentem VHF 91,7% der Patienten einen Score  $\geq 2$  aufwiesen. Die Unterschiede innerhalb der VHF-Gruppen waren signifikant ( $p=0,009$ ).

Tab. 10: CHADS<sub>2</sub>-Score (gruppiert) in Abhängigkeit vom Typ des Vorhofflimmerns

CHADS <sub>2</sub> -Score, %	Gesamt (n=202)	Paroxysmales VHF (n=129)	Persistierendes VHF (n=25)	Permanentes VHF (n=48)	p-Wert
0 Punkte	1,0	0,8	4,0	0,0	0,009
1 Punkt	22,3	29,5	12,0	8,3	
2-6 Punkte	76,7	69,8	84,0	91,7	

#### 4.6 Antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung in Abhängigkeit vom Typ des Vorhofflimmerns

Mehr als die Hälfte des Gesamtkollektivs (56,5%, n=113) wurde mit einer Kombination aus ASS, Clopidogrel und Antikoagulation (OAC und/oder LMWH), d.h. einer Triple-Therapie, entlassen. 19,5 % der Patienten (n=39) erhielten eine Entlassungsmedikation bestehend aus Clopidogrel und einer Antikoagulation (OAC und/oder LMWH). Eine alleinige duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie wurde bei 23,0% der Patienten (n=46) bevorzugt. 1,0% (n=2) der Patienten wurden mit OAC bzw. OAC+LMWH behandelt.

Bei separater Betrachtung der VHF-Subgruppen ist in der Gruppe mit permanentem VHF der große Anteil von Patienten (97,9%) auffällig, der in der Entlassungsmedikation eine Antikoagulation (Triple-Therapie oder Clopidogrel+OAC/LMWH bzw. Clopidogrel+OAC+LMWH) enthielt. In der Gruppe mit persistierendem VHF waren es 83,4%, in der Gruppe mit paroxysmalem VHF belief sich der Anteil auf 68,0%, wobei in diesen Gruppen auch jeweils ein Patient eine Therapie mit OAC bzw. OAC+LMWH erhielt.

Eine alleinige duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie wurde bei paroxysmalen VHF bei 32,0% der Patienten bevorzugt. Bei persistierendem VHF wurde diese Kombination bei 16,7% und bei permanentem VHF nur bei 2,1% der Patienten eingesetzt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant (p=0,001).

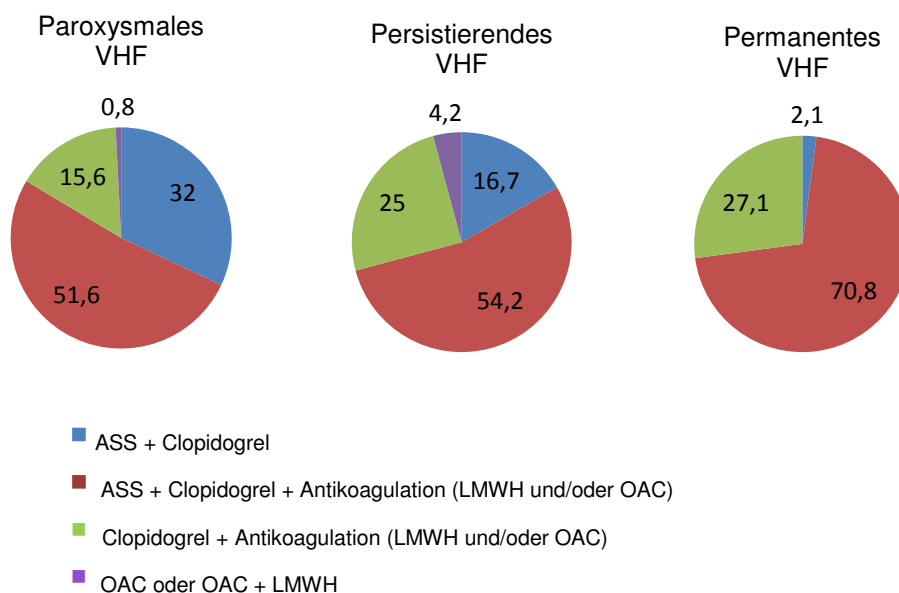


Abb. 9 : Antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung in Abhängigkeit vom Typ des Vorhofflimmerns

#### 4.7 Antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung in Abhängigkeit vom CHADS<sub>2</sub>-Score

Einen CHADS<sub>2</sub>-Score von 0 Punkten wiesen nur zwei Patienten auf, ein Patient erhielt die Triple-Therapie, während der andere mit einer Kombination aus Clopidogrel und Antikoagulation behandelt wurde.

45 Patienten hatten einen CHADS<sub>2</sub>-Score von 1 Punkt. Nahezu die Hälfte (46,7%) bekam eine duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie und 37,8% die Triple-Therapie, während 15,6% die Kombination aus Clopidogrel und Antikoagulation erhielten.

Der überwiegende Anteil der Patienten wies einen CHADS<sub>2</sub>-Score von 2-6 Punkten auf (n=153). Diese wurden in nur 16,3% der Fälle mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie behandelt, während 62,1% der Patienten die Triple-Therapie einnahmen. Die Kombination aus Clopidogrel und Antikoagulation wurde hier in 20,3% verwendet. 1,3% der Patienten mit 2-6 Punkten wurden mit OAC oder OAC+LMWH behandelt.

Die Unterschiede in der Entlassungsmedikation in Abhängigkeit vom CHADS<sub>2</sub>-Score stellten sich als statistisch signifikant heraus (p=0,003).

Tab. 11: Antithrombotische Medikamentenkombinationen bei Entlassung in Abhängigkeit vom CHADS<sub>2</sub>-Score (gruppiert)

Medikamentenkombinationen, %	Gesamt (n=200*)	CHADS <sub>2</sub> 0 (n=2)	CHADS <sub>2</sub> 1 (n=45)	CHADS <sub>2</sub> 2-6 (n=153)	p-Wert
ASS + Clopidogrel	23,0	0,0	46,7	16,3	0,003
ASS + Clopidogrel + Antikoagulation <sup>#</sup>	56,5	50,0	37,8	62,1	
Clopidogrel + Antikoagulation <sup>#</sup>	19,5	50,0	15,6	20,3	
OAC oder OAC+LMWH	1,0	0,0	0,0	1,3	

\*Für 2 Patienten war keine Angabe der Entlassungsmedikation möglich, da während des Krankenhausaufenthaltes verstorben

<sup>#</sup>LMWH und/oder OAC

#### 4.8 Antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung und Verwendung von Protonenpumpenhemmern

In der Gesamtpopulation erhielten 38,9% der Patienten einen Protonenpumpenhemmer (PPI). Den höchsten prozentualen Anteil wies die Gruppe mit Triple-Therapie auf (43,4%), den geringsten Anteil die Gruppe mit der Kombination aus Clopidogrel und Antikoagulation (28,2%). Patienten mit dualer Thrombozytenaggregationshemmertherapie erhielten zu 36,4% einen PPI.

Tab. 12: Antithrombotische Medikamentenkombinationen bei Entlassung und Verwendung von Protonenpumpenhemmern

Medikamentenkombinationen	Gesamt (n=196*)		Paroxysmales VHF (n=126)		Persistierendes VHF (n=22)		Permanentes VHF (n=48)		p-Wert
	+PPI %	-PPI %	+PPI %	-PPI %	+PPI %	-PPI %	+PPI %	-PPI %	
ASS + Clopidogrel	36,4	63,6	35,9	64,1	50,0	50,0	0,0	100	0,639
ASS + Clopidogrel + Antikoagulation <sup>#</sup>	43,4	56,6	45,5	54,5	46,2	53,8	38,2	61,8	0,770
Clopidogrel + Antikoagulation <sup>#</sup>	28,2	71,8	30,0	70,0	16,7	83,3	30,8	69,2	0,791
<b>Gesamt</b>	<b>38,9</b>	<b>61,1</b>	<b>40,5</b>	<b>59,5</b>	<b>37,5</b>	<b>62,5</b>	<b>35,4</b>	<b>64,6</b>	<b>0,820</b>

\* Für 2 Patienten konnte nicht eruiert werden, ob PPI-Therapie bei Entlassung, für 2 verstorbene Patienten keine Angaben zur PPI-Therapie (zum Zeitpunkt der Entlassung erhoben), sowie 2 Patienten mit OAC bzw. OAC+LMWH vernachlässigt, <sup>#</sup>LMWH und/oder OAC

#### 4.9 Vergleich des CHADS<sub>2</sub>-Scores mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score

Es wurde der Zusammenhang CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score der Patientenpopulation untersucht und in der Abbildung 10 dargestellt (p<0,05). Die Patienten erreichten einen CHADS<sub>2</sub>-Score von 0-6. Demgegenüber erzielte dieselbe Patientenpopulation bei Verwendung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Scores ausnahmslos Werte ≥ 2.

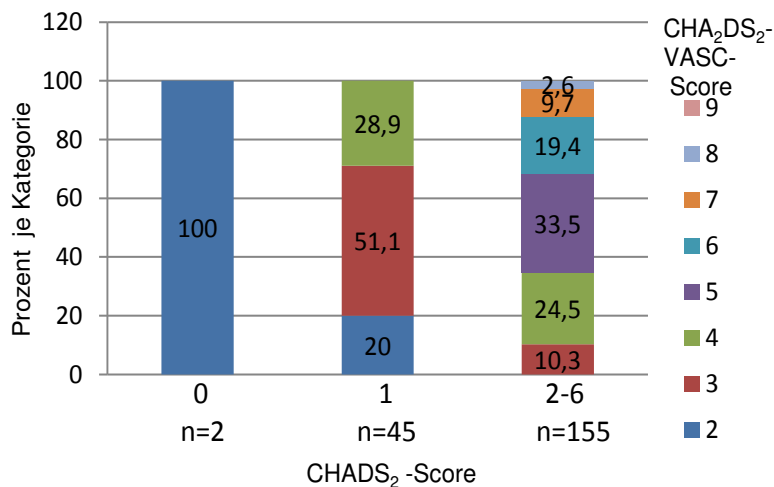


Abb. 10: Assoziation CHADS<sub>2</sub>-Score und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score

#### 4.10 Antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung in Abhängigkeit vom Stent-Typ

Die Anteile der verschiedenen Kombinationen bei Entlassung sind sowohl beim Vergleich der beiden Gruppen, die einen BMS bzw. einen DES erhielten, als auch beim Vergleich dieser mit der Gesamtpopulation sehr ähnlich. Für diese Analyse wurde bei den Patienten, welche mehrere Stents erhielten, nur der erste Stent berücksichtigt.

Tab. 13: Antithrombotische Medikamentenkombinationen zum Zeitpunkt der Entlassung in Abhängigkeit vom Stent-Typ

Medikamentenkombinationen, %	Gesamt (n=198)*	Bare Metal Stent (n=179)	Drug Eluting Stent (n=19)	p-Wert
ASS + Clopidogrel	23,0	22,3	26,3	0,955
ASS + Clopidogrel + Antikoagulation <sup>#</sup>	56,5	56,4	57,9	
Clopidogrel + Antikoagulation <sup>#</sup>	19,5	20,1	15,8	
OAC oder OAC+LMWH	1,0	1,1	0,0	

\*Zusammenhang nur für 198 Patienten dargestellt, da bei 2 Patienten Intervention abgebrochen sowie für 2 verstorbene Patienten keine Angaben zur Entlassungsmedikation

<sup>#</sup>LMWH und/oder OAC

#### 4.11 Krankenhausverweildauer in Abhängigkeit von der Indikation für die PCI

Die Krankenhausverweildauer wird hier ab dem Zeitpunkt der PCI betrachtet. Die mediane Krankenhausverweildauer im Gesamtkollektiv betrug 4 (2/7) Tage. Die geringste Zeit im Krankenhaus verbrachten Patienten mit stiller Ischämie [2,5 (1/4) Tage] und Patienten, die wegen einer stabilen Angina pectoris [3 (2/5) Tage] eine PCI erhielten. Den längsten Krankenhausaufenthalt hatten Patienten, die aufgrund eines NSTEMI [7 (4,25/13) Tage] oder eines STEMI [6 (6/16) Tage] behandelt wurden. Die Unterschiede der Krankenhausverweilzeiten in den verschiedenen Indikationsgruppen waren statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

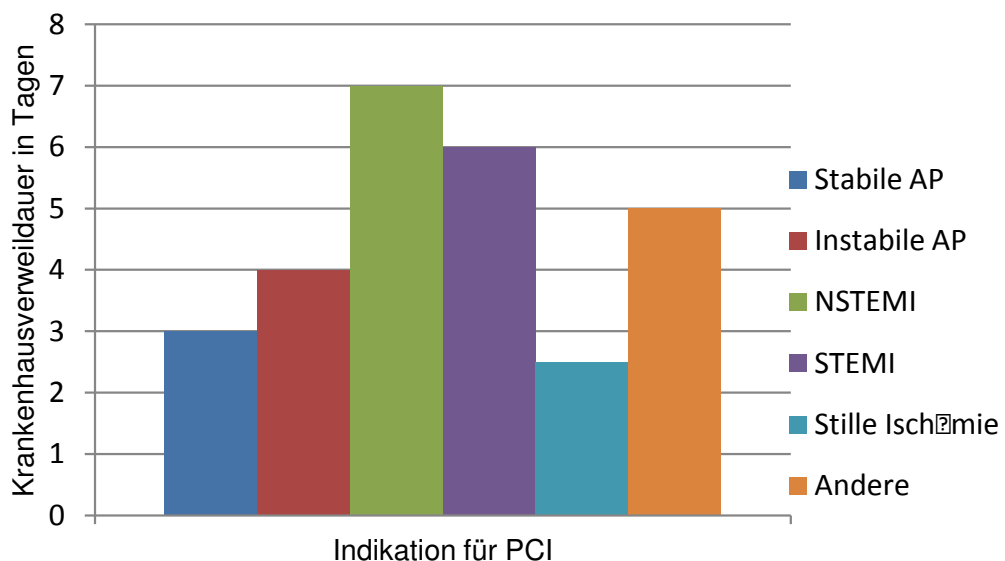


Abb. 11: Krankenhausverweildauer in Abhängigkeit von der Indikation der PCI

#### 4.12 Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthaltes

Zwei Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes aufgrund kardiovaskulärer Ursachen. Bei zwei Patienten war eine Revaskularisierung erforderlich. Ein Apoplex/TIA wurde bei einem Patienten diagnostiziert. Bei jeweils einem Patienten wurde eine arterielle (Arteria brachialis) bzw. eine venöse (Vena subclavia) Thrombose festgestellt. Diese Ereignisse werden in Tabelle 14 für die Gesamtpopulation und die verschiedenen VHF-Typen als Übersicht dargestellt.

Tab. 14: Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse während des Krankenhausaufenthaltes in Abhängigkeit vom Typ des Vorhofflimmerns

Ereignisse, %	Gesamt (n=202)	Paroxysmales VHF (n=129)	Persistierendes VHF (n=25)	Permanentes VHF (n=48)	p- Wert
<b>Kardiovas- kulärer Tod</b>	1,0(n=2)	0,8 (n=1)	4,0 (n=1)	0,0 (n=0)	0,240
<b>Revaskula- risierung</b>	1,0(n=2)	0,8 (n=1)	0,0 (n=0)	2,1 (n=1)	0,639
<b>Apoplex/ TIA</b>	0,5 (n=1)	0,8 (n=1)	0,0 (n=0)	0,0 (n=0)	0,751
<b>Thrombose Arteriell Venös</b>	0,5(n=1) 0,5(n=1)	0,8 (n=1) 0,8 (n=1)	0,0 (n=0) 0,0 (n=0)	0,0 (n=0) 0,0 (n=0)	0,887
<b>Schwerwie- gende, kardio- vaskuläre Ereignisse (Kardiovas- kulärer Tod, Revaskulari- sierung, Schlaganfall/ TIA)</b>	2,5 (n=5)	2,3 (n=3)	4,0 (n=1)	2,1 (n=1)	0,870

Im Folgenden wurde für jedes Ereignis sowohl die Medikation zum Zeitpunkt des Ereignisses als auch bei Entlassung aufgelistet.

Zwei Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes aufgrund kardiovaskulärer Ursachen. Während der eine Patient mit einer Kombination aus ASS und einem LMWH antithrombotisch behandelt wurde, verstarb der andere Patient unter der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie.

Bei zwei Patienten war eine Revaskularisierung erforderlich. Beide Patienten waren zum Zeitpunkt des Ereignisses auf eine Triple-Therapie eingestellt, die bei einem Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung beibehalten wurde, während der andere Patient mit einer Kombination aus Clopidogrel und Antikoagulation entlassen wurde. Ein Patient erlitt eine Thrombose der Arteria brachialis während er die Triple-Therapie einnahm, mit der er auch entlassen wurde. Des Weiteren wurde bei einem Patienten eine Thrombose der Vena subclavia diagnostiziert, während er auf eine duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie eingestellt war. Er wurde mit der Triple-Therapie entlassen. Ein Apoplex bzw. eine TIA wurde bei einem Patienten diagnostiziert, welcher zum Zeitpunkt des Ereignisses eine Therapie mit ASS und unfractioniertem Heparin erhielt und anschließend mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie entlassen wurde.

Weiterhin traten bei 32 Patienten Blutungskomplikationen auf, davon vier schwere Blutungen und 28 leichte Blutungen. Drei der schweren Blutungen waren gastrointestinaler Ursache, eine schwere Blutung war in Zusammenhang mit der arteriellen Schleuse (punktionsassoziiert) aufgetreten. Die leichten Blutungen wurden in 18 Fällen durch Hämatome am Ort des Gefäßzugangs verursacht. Außerdem traten Hämaturien (fünf Fälle), Epistaxis (drei Fälle) und Hämoptysen (zwei Fälle) auf, welche ebenfalls den leichten Blutungskomplikationen zugeordnet wurden. Bei zehn Patienten wurde postinterventionell ein Aneurysma spurium festgestellt. Die Abbildungen 12 und 13 geben einen Überblick über diese Ereignisse, wiederum ist der Zusammenhang sowohl für Gesamtpopulation als auch die VHF-Gruppen dargestellt. Sowohl bei Betrachtung der schweren ( $p=0,066$ ) als auch der leichten Blutungen ( $p=0,334$ ) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den VHF-Gruppen festgestellt werden.



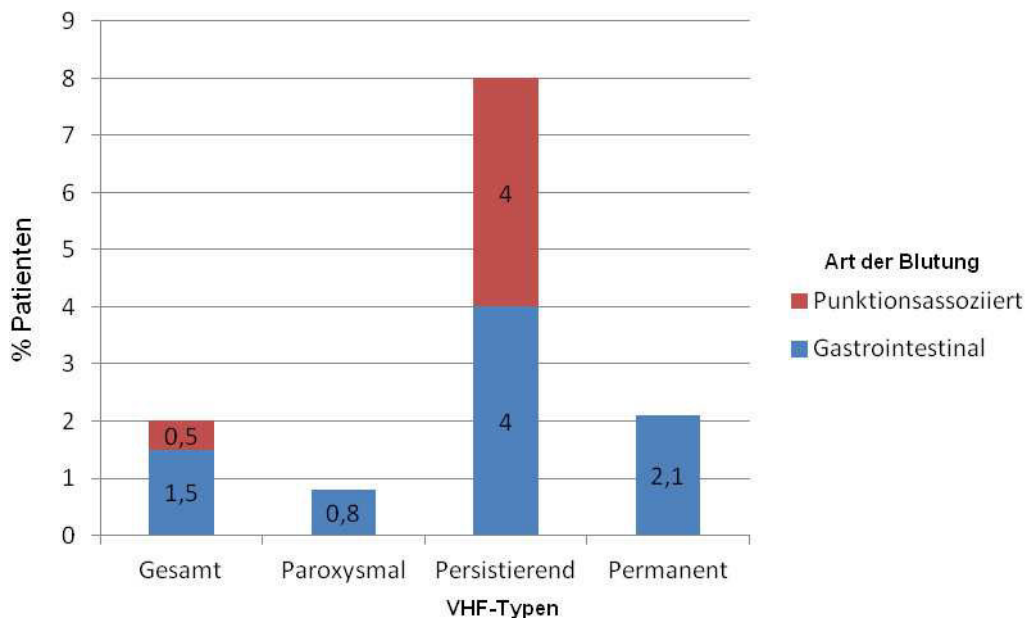


Abb. 12: Schwere Blutungskomplikationen während des Krankenhausaufenthaltes in Abhängigkeit vom Typ des Vorhofflimmerns

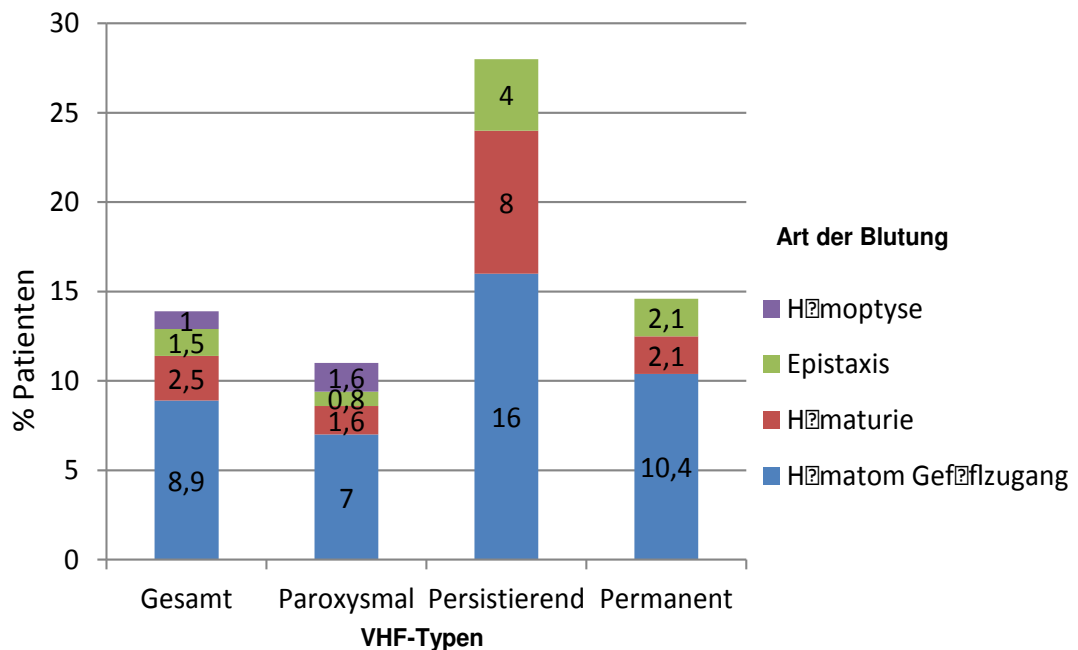


Abb. 13: Leichte Blutungskomplikationen während des Krankenhausaufenthaltes in Abhängigkeit vom Typ des Vorhofflimmerns

Die Tabelle 15 stellt den Zusammenhang der während des Krankenhausaufenthaltes aufgetretenen Blutungskomplikationen/ Aneurysmata spuria und der anti-thrombotischen Entlassungsmedikation dar.

Tab. 15: Blutungskomplikationen und Aneurysmata spuria während des Krankenhausaufenthaltes in Abhängigkeit von der Entlassungsmedikation

Blutungs- komplikationen, %	Gesamt (n=200)*	ASS + Clopidogrel (n=46)	ASS + Clopidogrel + Antikoagulation <sup>#</sup> (n=113)	Clopidogrel + Antikoagulation <sup>#</sup> (n=39)	OAC oder OAC+LMWH (n=2)	p-Wert
<b>Schwere</b>	2,0 (n=4)	0,0 (n=0)	2,7 (n=3)	0,0 (n=0)	50,0 (n=1)	<0,001
<b>Gastrointestinal Punktionsasso- ziiert</b>	1,5 (n=3) 0,5 (n=1)	0,0 (n=0) 0,0 (n=0)	2,7 (n=3) 0,0 (n=0)	0,0 (n=0) 0,0 (n=0)	0,0 (n=0) 50,0 (n=1)	<0,001
<b>Leichte</b>	13,9 (n=28)	13,0 (n=6)	12,5 (n=14)	15,4 (n=6)	50,0 (n=1)	0,931
<b>Hämatome am Gefäßzugang</b>	8,9 (n=18)	6,5 (n=3)	8,8 (n=10)	12,8 (n=5)	0,0 (n=0)	
<b>Hämaturien<sup>°</sup></b>	2,5 (n=5)	4,3 (n=2)	0,9 (n=1)	2,6 (n=1)	0,0 (n=0)	0,881
<b>Epistaxis</b>	1,5 (n=3)	0,0(n=0)	2,7 (n=3)	0,0 (n=0)	0,0 (n=0)	
<b>Hämoptysen</b>	1,0 (n=2)	2,2 (n=1)	0,9 (n=1)	0,0 (n=0)	0,0 (n=0)	
<b>Aneurysma spurium</b>	5,0 (n=10)	4,3 (n=2)	3,5 (n=4)	10,3 (n=4)	0,0 (n=0)	0,404

\*Zusammenhang nur für 200 Patienten dargestellt, da für 2 verstorbene Patienten keine Angaben zur Entlassungsmedikation

<sup>#</sup>LMWH und/oder oder OAC

<sup>°</sup>Für einen Patienten mit Hämaturie keine Angabe der Entlassungsmedikation möglich, da während des Krankenhausaufenthaltes verstorben

In der Abbildung 14 sind kombiniert die schweren und leichten Blutungskomplikationen und die entsprechenden antithrombotischen Therapien zum Zeitpunkt des Ereignisses sowie bei Entlassung dargestellt (p=0,043). Ein Großteil der Blutungsereignisse trat bei Verwendung der Triple-Therapie (n=18) bzw. Triple-Therapie und zusätzlichem Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer auf (n=6). Die kombinierte Gabe von Clopidogrel und einer Antikoagulation (OAC und/oder LMWH) führte zu vier Blutungen, während bei dualer Thrombozytenaggregationshemmertherapie drei Blutungen auftraten. In der überwiegenden Zahl der Fälle ist die antithrombotische Medikation beibehalten worden. So erhielten jeweils 66,7% der Patienten, bei denen unter Triple-Therapie bzw. Triple-Therapie und zusätzlicher Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer-Gabe Blutungen auftraten weiterhin die Triple-Therapie bei Entlassung. Patienten, bei denen unter der Kombination Clopidogrel und Antikoagulation ein Blutungsereignis eintrat, wurden in 50% der Fälle mit unveränderter antithrombotischer Therapie entlassen. In 25% der Fälle wurde die Therapie eskaliert, so dass die Patienten das Krankenhaus mit einer Triple-Therapie verließen, in weiteren 25% wurde die Therapie deeskaliert, die Patienten erhielten bei Entlassung OAC bzw. OAC+LMWH. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie wurde bei 66,7% der Patienten mit Blutungsereignissen fortgeführt, in 33% wurde die Therapie zu einer Triple-Therapie erweitert.

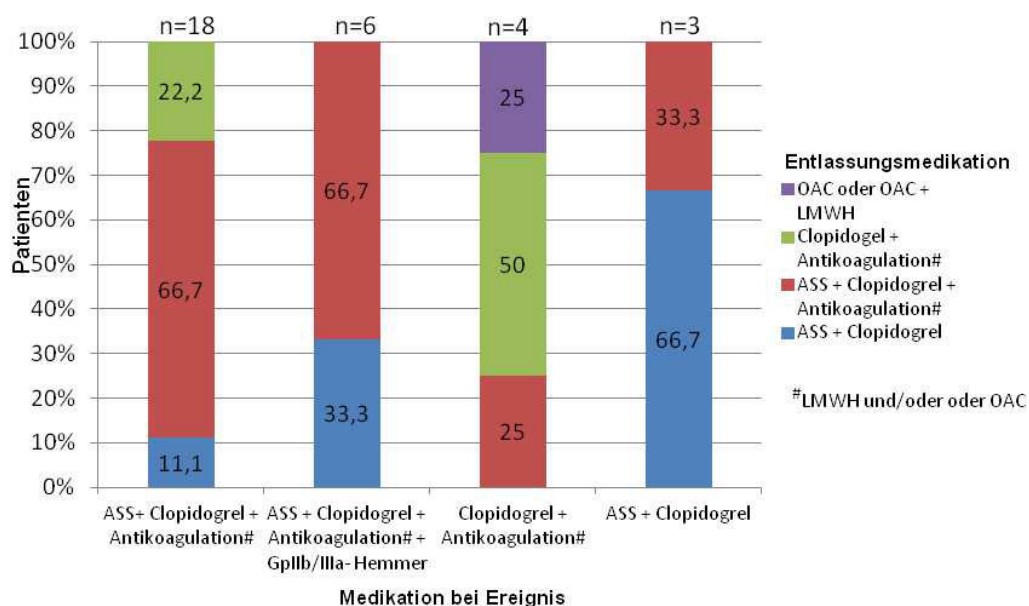


Abb. 14: Blutungskomplikationen während des Krankenhausaufenthaltes und Antithrombotische Medikation bei Blutungsereignis und Entlassung

Im Zusammenhang mit der Gefäßpunktion traten insgesamt 29 unerwünschte Ereignisse auf: eine punktionsassoziierte schwere Blutung, 18 Hämatome am Gefäßzugang, und 10 Aneurismata spuria. Diese Komplikationen kamen ausschließlich bei Verwendung der Arteria femoralis als Gefäßzugang vor.

## **5. Diskussion**

Das Management von Patienten mit VHF nach perkutaner Koronarintervention ist nicht nur bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom durch eine erhöhte intrahospitale Mortalität kompliziert. Hierbei spielt die gerinnungshemmende Therapie eine entscheidende Rolle, da vor, während und nach der Untersuchung Thrombozytenaggregationshemmer, Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren und weiterhin verschiedene, auf die humorale Gerinnung wirkende Antikoagulantien wie unfractioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine, Fondaparinux, Bivalirudin, Argatroban und insbesondere orale Antikoagulantien indiziert sind. Welche dieser Medikamente in welcher Situation und welcher Kombination anzuwenden sind, ist bei Patienten ohne VHF mittlerweile mit hohen Empfehlungs- und Evidenzgraden belegt und Gegenstand zahlreicher Leitlinien (Bonzel et al., 2008; Silber et al., 2005; Smith et al., 2005). In speziellen Situationen, wie z.B. bei Patienten mit VHF oder anderer Indikation zur oralen Antikoagulation, sind jedoch die Studienergebnisse heterogen und die Leitlinien können nur bedingt Empfehlungen zu dieser Fragestellung geben (Schlitt, 2010).

In der vorliegenden Arbeit ist die Frage gestellt worden, welche Risikofaktoren bei Patienten mit VHF nach koronarer Stentimplantation vorliegen und inwiefern diese Faktoren die Therapie und die Ereignisrate im Krankenhaus beeinflussen.

### **5.1 Patientenpopulation**

Die Prävalenz von VHF nimmt mit zunehmendem Alter zu. So sind VHF-Patienten, die ein Akutes Koronarsyndrom erleiden, tendentiell älter als ACS-Patienten mit Sinusrhythmus (Lehto et al., 2005). Entsprechend hatte die Gesamtpopulation unserer Studie ein hohes Alter ( $71,8 \pm 8,3$  Jahre) und war damit vergleichbar mit dem anderer Studien, welche ebenfalls das optimale postinterventionelle Management von Patienten mit VHF in Hinblick auf die antithrombotische Medikation untersuchten (Schlitt et al., 2005; Ruiz-Nodar et al., 2008). Der Anteil der männlichen Patienten betrug charakteristischerweise für eine Kohorte von Patienten mit Koronarer Herzkrankheit ca.  $3/4$  (71,3%) und war ebenfalls vergleichbar mit dem Anteil der männlichen Patienten in den beiden oben erwähnten Studien. Auch in Hinsicht auf das VHF konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz bei Männern deutlich höher ist (1,5-fach) als bei Frauen (Benjamin et al., 1994; Furberg et al., 1994). Übergewicht ist ein bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor. Der durchschnittliche BMI unserer Gesamtpopulation war mit  $28,5 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup> erwartungsgemäß erhöht, wiederum ein typisches Charakteristikum für eine Patientenpopulation mit KHK. Wanahita et al.

zeigten in ihrer Metaanalyse aus dem Jahre 2008 eine mit zunehmendem BMI ebenfalls steigende VHF-Prävalenz (Wanahita et al., 2008). In Hinblick auf die weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, positive Familienanamnese für KHK) ist der mit 98,5% sehr hohe Anteil von Patienten mit arterieller Hypertonie auffällig, in der Studie von Ruiz-Nodar betrug dieser nur 74,5%. Die Häufigkeit des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse kann jedoch durch effektive medikamentöse Blutdrucksenkung reduziert werden (MacMahon et al., 1990). Auch die arterielle Hypertonie ist nicht nur ein Risikofaktor für die KHK sondern auch in Hinblick auf VHF. So kommt VHF bei Patienten mit unbehandelter arterieller Hypertonie 1,5-mal häufiger vor. Durch konsequente Behandlung mit Antihypertensiva, insbesondere ACE-Hemmern, AT1-Rezeptor-Antagonisten und Betablocker, lässt sich das Auftreten von VHF verringern (Geller, 2003; Ueng et al., 2003). Ebenfalls hervorzuheben ist der hohe Anteil von Diabetikern in unserer Studie (50,0%), in der Studie von Ruiz-Nodar waren nur 40,2% der Patienten an Diabetes mellitus erkrankt (Ruiz-Nodar et al., 2008). Der Anteil der Raucher (17,3 %) in unserer Studie war geringer als in den Studien von Mattichak (25,6%) oder Karjalainen (26,2%). Anzumerken ist, dass diese Studien zusätzlich zu VHF-Patienten auch Patienten mit anderen Indikationen für eine antithrombotische Therapie (z.B. künstliche Herzklappen, tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenarterienembolien) einschlossen (Mattichak et al., 2005; Karjalainen et al., 2007). Erwähnenswert ist die hohe Prävalenz von Herzinsuffizienz (35,6%) in der Patientenpopulation unserer Studie, bei Ruiz-Nodar betrug sie nur 26,7% (Ruiz-Nodar et al., 2008). Bei Vergleich der Subgruppen der VHF-Typen hinsichtlich der anamnestisch erfassten Herzinsuffizienz trat ein signifikanter Unterschied auf ( $p=0,001$ ). In der Gruppe mit paroxysmalem VHF bestand bei 26,4% der Patienten eine Herzinsuffizienz, in der Gruppe mit persistierendem VHF waren es 44,0% und in der Gruppe mit permanentem VHF betrug der Anteil 56,3%. Diese Unterschiede in den VHF-Gruppen decken sich mit den Ergebnissen der Studie von Ruiz-Nodar et al. Dort hatten 17,4% der Patienten mit paroxysmalem VHF eine vorbestehende Herzinsuffizienz und 32,4% der Patienten mit chronischem VHF. Auch dieser Unterschied war mit  $p<0,01$  statistisch signifikant (Ruiz-Nodar et al., 2008). Erwartungsgemäß waren in unserer Studie auch bezüglich der LVEF innerhalb der VHF-Gruppen signifikante Unterschiede vorhanden ( $p<0,001$ ). So hatte die Gruppe mit permanentem VHF, bei der auch anamnestisch der Anteil mit Herzinsuffizienz am höchsten war, die im Vergleich niedrigste LVEF ( $40,1 \pm 15,0\%$ ). Die LVEF der Patienten mit paroxysmalem ( $51,0 \pm 13,2\%$ ) und mit persistierendem VHF ( $51,3 \pm 19,0\%$ ) waren in etwa gleich. Herzinsuffizienz und VHF verstärken sich gegenseitig. So

kann das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz das Risiko für das Auftreten von VHF bei Männern um das 4,5fache und bei Frauen um das 5,9fache erhöhen. Andererseits kann das Auftreten von VHF zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik führen (Benjamin et al., 1994). Eine Metaanalyse zeigte, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz und VHF die Mortalität höher war als bei Patienten mit Herzinsuffizienz, bei denen kein VHF bestand (Wasywich et al., 2010). Anamnestisch war bei 11,4% der Patienten ein Apoplex bzw. eine TIA bekannt. Patienten mit Apoplex und VHF haben eine ungünstigere Prognose als Apoplex-Patienten ohne VHF (Steger et al., 2004).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Patientenpopulation dieser Studie durch ein hohes Alter, ein ausgeprägtes Risikoprofil sowie eine erhebliche Multimorbidität charakterisiert ist und daher ein hohes Risiko für unerwünschte Ereignisse aufweist.

## **5.2 Details der perkutanen Koronarintervention**

Vorhofflimmerpatienten weisen zu 20-30% zusätzlich eine Koronare Herzkrankheit auf. Aufgrund einer geschätzten VHF-Prävalenz von 1-2% der Bevölkerung in Europa stellt diese Gruppe eine beachtliche Subpopulation der PCI-Patienten dar (Lip et al., 2010a). In unserer VHF-Population erfolgte die PCI in 57,9% aufgrund eines Akuten Koronarsyndroms (Instabile Angina pectoris, NSTEMI, STEMI). Dieser Anteil ist im Vergleich mit den Zahlen des aktuellen nationalen Herzkatheterregisters relativ hoch, hier wurden nur 28,0% der perkutanen Interventionen der Universitätskliniken als ACS gemeldet (van Buuren, 2010). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass bei VHF-Patienten mit stabiler Angina pectoris angesichts mehrerer erschwerender Faktoren seltener Herzkatheteruntersuchungen und Stentimplantationen durchgeführt werden. So wird bei vorbestehender OAC-Therapie periinterventionell ein „Bridging“ mit LMWH kontrovers diskutiert. Zum einen ist dieses Vorgehen kosten- und zeitintensiv, zum anderen birgt es Potential für Komplikationen. Aufgrund des vergleichsweise hohen Alters der VHF-Patienten, ihrer Multimorbidität und der antithrombotischen Therapie werden erhöhte Risiken, insbesondere Blutungsrisiken, assoziiert. Bemerkenswerterweise zeigte eine Studie, dass selbst bei einem ACS die mit OAC behandelten Patienten weniger oft einer Herzkatheteruntersuchung oder konsekutiver PCI zugeführt wurden und dass ihre Wartezeiten vergleichsweise länger waren als bei Patienten ohne OAC-Therapie (Rossini et al., 2008).

Als Standardgefäßzugang für Koronarangiografien und -plastien ist die Arteria femoralis im klinischen Routinebetrieb etabliert. Alternative Zugangsmöglichkeiten stellen die Arteria radialis und die Arteria brachialis dar, wobei die A. brachialis aufgrund der anatomischen Gegebenheiten nur selten verwendet wird. Auch in unserer

Untersuchung stellte sich als bevorzugter Gefäßzugang die A. femoralis (90,6%) heraus, während die A. radialis in 7,9% und die A. brachialis in 1,5% der Fälle als Zugang gewählt wurden. Allerdings konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass der Zugang über die A. radialis mit weniger Blutungskomplikationen bzw. Komplikationen an der Punktionsstelle assoziiert war (Agostoni et al., 2004; Chase et al., 2008; Jolly et al., 2009). Das Konsensdokument der European Society of Cardiology empfiehlt daher bei Patienten mit VHF oder anderer Indikation zur oralen Antikoagulation den arteriellen Zugangsweg präferentiell über die A. radialis zu wählen (Lip et al., 2010a).

Bei der Wahl des Stenttyps wurden die BMS (90,8%) gegenüber den DES (8,6%) bevorzugt. Der Anteil der DES ist verglichen mit der Zahl des nationalen Herzkatheterregisters relativ niedrig, so wurden an den deutschen Unikliniken im Jahre 2008 in 42,9% der Fälle DES verwendet (van Buuren, 2010). Bei Betrachtung unserer Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass ein Großteil der VHF-Patienten eine Indikation zur OAC aufwies, und aufgrund der Notwendigkeit der längeren dualen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern bei DES im Vergleich zu BMS, die zurückhaltende Verwendung der DES bei diesen Patienten zu erklären ist. Die European Society of Cardiology spricht sich ebenfalls für eine zurückhaltende Verwendung von DES bei VHF-Patienten mit OAC aus. So empfiehlt sie, die Implantation von DES weitestgehend zu vermeiden bzw. DES nur einzusetzen, wenn ein signifikanter klinischer Nutzen gegenüber der Verwendung von BMS zu erwarten ist, z.B. bei längeren Gefäßläsionen, kleinen Koronargefäßen oder Patienten mit Diabetes mellitus und zusätzlich geringem Risiko für Blutungskomplikationen (Lip et al., 2010a).

### **5.3 Laborwerte vor der perkutanen Koronarintervention**

Die Bestimmung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobins der Gesamtpopulation ergaben Werte am unteren Ende des Normbereiches, signifikante Unterschiede in den VHF-Gruppen bestanden nicht, so dass in Bezug auf die Erythrozytenzahl und das Hämoglobin in allen Gruppen äquivalente Voraussetzungen für die Herzkatheteruntersuchung bestanden.

Für die Thrombozyten zeigten sich die Werte der Gesamtpopulation ebenfalls im Normbereich. Hier trat ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den VHF-Gruppen auf ( $p=0,036$ ). Ob dieser statistisch signifikante Unterschied [geringste Thrombozytenzahl ( $197 \pm 51$  Mio./ $\mu$ l) bei der Gruppe mit permanentem VHF und höchste Thrombozytenzahl ( $223 \pm 62$  Mio./ $\mu$ l) bei der Gruppe mit paroxysmalem VHF] auch eine klinische Relevanz hinsichtlich des Blutungsrisikos besitzt, ist eher fraglich.

Ein am oberen Ende des Normbereiches bestimmter medianer INR-Wert der Gesamtpopulation sowie ein leicht erhöhter medianer INR-Wert der Subgruppe mit permanentem VHF sind damit zu erklären, dass ein Teil der Patienten vor dem Krankenhausaufenthalt aufgrund des VHF oral antikoaguliert war, dann jedoch aufgrund der geplanten PCI das orale Antikoagulum pausiert wurde („bridging“ mit LMWH) oder aber bei dringender/Notfall PCI-Indikation der therapeutische INR durch Vitamin K-Gabe oder Gabe von Gerinnungsfaktoren gesenkt wurde.

Der BNP-Wert als Labor-Marker für die Herzinsuffizienz lag für die Gesamtpopulation am oberen Ende des Normbereiches, bei der Subgruppe mit permanentem VHF [484 (252/1359) pg/ml] war das BNP jedoch mit grenzwertiger Signifikanz erhöht ( $p=0,060$ ). Dieser hohe BNP-Wert der Gruppe mit permanentem VHF korreliert sowohl mit dem größten Anteil an Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz (56,3%) als auch mit der geringsten LVEF ( $40,1\pm 15,0\%$ ) dieser Gruppe im Vergleich zu den Gruppen mit paroxysmalem und persistierendem VHF. In Studien konnte der klinische Nutzen der Bestimmung von BNP-Werten bei der Diagnose der Herzinsuffizienz gezeigt werden (Dao et al., 2001; Morrison et al., 2002). Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen der Höhe der BNP-Werte und der klinischen NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz etabliert werden (Maisel et al., 2002). Die oben beschriebene Tendenz zu einer inversen Korrelation des BNP-Wertes mit der LVEF in unserer Untersuchung konnte in anderen Studien ebenfalls nachgewiesen werden (McDonagh et al., 1998; Smith et al., 2000). Der Marker BNP hat jedoch neben seiner diagnostischen Bedeutung auch prognostische Relevanz. So wurde in einer Studie beschrieben, dass Patienten mit Dyspnoe und erhöhten BNP-Werten in den folgenden sechs Monaten eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, zu versterben, einen Krankenhausaufenthalt oder wiederholte Behandlungen in der Notaufnahme zu benötigen, als Patienten, die Dyspnoe aber keine erhöhten BNP-Werte aufwiesen (Harrison et al., 2002). Für die Einschätzung der Prognose nach Herzinfarkt haben BNP bzw. das N-terminale proBNP (NT-proBNP) ebenfalls einen hohen prädiktiven Wert. Bei der Sekretion aus der Herzmuskelzelle wird das Vorläufermolekül proBNP in BNP, das biologisch aktive Peptid, und NT-proBNP, welches unwirksam ist, aufgespalten. Wenn beide im Serum bestimmt werden, sind die Messwerte linear proportional. In der Arbeit von Khan et al. konnte gezeigt werden, dass bei Herzinfarktpatienten durch Bestimmung des NT-proBNP innerhalb der ersten 24 Stunden nach Schmerzbeginn die 9-Monats-Mortalität zumindest gleich gut vorhergesagt werden konnte wie bei der Verwendung des etablierten TIMI-Risiko-Score (Khan et al., 2008).

Durch Bestimmung der D-Dimere lassen sich Zustände mit verstärkter Gerinnungsaktivierung erkennen. In der Gesamtpopulation unserer Studie ergab sich ein Wert an



der oberen Grenze des Normbereiches, während in den Subgruppen mit persistierendem und permanentem VHF die D-Dimere über dem oberen Grenzwert, in der Gruppe mit paroxysmalem VHF jedoch unter diesem lagen. In Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit VHF regelmäßig erhöhte D-Dimer-Spiegel im Blut als Hinweis auf eine Hyperkoagulation aufweisen. Eine gerinnungshemmende Therapie mit oralen Antikoagulantien senkt die erhöhten D-Dimer-Werte bei diesen Patienten effektiver als eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (Lip et al., 1996; Mahe et al., 2002). Deutlich erhöhte D-Dimere bei Patienten mit VHF können ein Hinweis auf einen intrakardialen Thrombus und ein erhöhtes Embolierisiko sein (Somló et al., 2003). Verschiedene Autoren konnten zeigen, dass bei VHF-Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien durch Bestimmung der D-Dimere sowohl das Risiko kardiovaskulärer (Vene et al., 2003; Sadanaga et al., 2010) als auch das Risiko thrombembolischer Ereignisse charakterisiert werden kann (Sadanaga et al., 2010).

#### **5.4 Antithrombotische Medikation am Tag der perkutanen Koronarintervention**

Der Großteil der Patienten in unserer Studie erhielt am Tag der PCI die Thrombozytenaggregationshemmer ASS (81,2%) und Clopidogrel (88,1%). Die routinemäßige duale Thrombozytenaggregationshemmer-Gabe vor der PCI wird bei Patienten mit VHF, auch bei solchen die orale Antikoagulantien einnehmen, in dem aktuellen Konsensus-Dokument der „European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis“ empfohlen (Lip et al., 2010a).

Am Tag der PCI wurde Unfraktioniertes Heparin bei der Mehrzahl der Patienten (57,4%) verwendet. Die intravenöse Bolusgabe von UFH im Rahmen der PCI ist hier nicht mit eingeschlossen und wird unten separat betrachtet. Patienten mit ACS erhalten entsprechend den aktuellen Leitlinien in der prähospitalen Phase eine Antikoagulation, wobei der Goldstandard in Deutschland die intravenöse Gabe von UFH ist (Hamm et al., 2004a). Patienten, die bereits oral antikoaguliert sind, werden i.d.R. nicht mit einem zusätzlichen Antikoagulant behandelt. In der vorliegenden Population wurde zum Teil nach der PCI UFH als Infusion fortgesetzt. Obwohl in der europäischen Revaskularisationsrichtlinie eine Fortführung der UFH-Therapie nach Beendigung der PCI grundsätzlich nicht empfohlen wird, kann dies jedoch in bestimmten Situationen, wie bei einem Thrombus bzw. Aneurysma im linken Ventrikel, anhaltender Bettruhe, später Schleusenentfernung, aber auch bei VHF indiziert sein (Wijns et al., 2010). Niedermolekulares Heparin (LMWH), welches bei 42,1% der Patienten Anwendung fand, wurde vor allem zum „bridging“ bei vorbestehender Therapie mit oralen Antikoagulantien verwendet. So waren am Tag der PCI lediglich

12,4% der Patienten oral antikoaguliert. Ein signifikanter Unterschied ( $p=0,048$ ) zwischen den VHF-Gruppen hinsichtlich der LMWH-Therapie ist mit dem unterschiedlichen Grad der initialen oralen Antikoagulation zu begründen.

In zeitlichem Zusammenhang mit der Intervention erhielten 90,1% der Patienten einen Bolus mit unfraktioniertem Heparin. Diese UFH-Bolus-Gabe entspricht der Empfehlung der europäischen Revaskularisationsrichtlinie. Abhängig von der PCI-Indikation werden periinterventionell als Alternativen zum UFH auch LMWH und Bivalirudin empfohlen (Wijns et al., 2010).

Eine Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren wurde als Bolus (27,7%) und/oder als kontinuierliche Infusion (7,9%) durchgeführt. Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren wurden insbesondere bei Patienten mit dringender bzw. Notfall-PCI-Indikation, d.h. bei einem ACS eingesetzt. Im Konsensus-Dokument der European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis wird in Bezug auf die Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren auf die erhöhte Blutungsgefahr bei VHF-Patienten, die mit oralen Antikoagulantien behandelt werden, hingewiesen, so dass für diese Patientengruppe eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen sollte (Lip et al., 2010a). Dieses erhöhte Blutungsrisiko wurde auch in dieser Untersuchung bestätigt. Bei Verwendung von Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren traten sowohl mehr leichte (17,7% vs. 12,2%,  $p=0,297$ ) als auch schwere Blutungen (4,8% vs. 0,7%,  $p=0,053$ ) auf.

Wie oben bereits erwähnt, waren am Tag der PCI lediglich 12,4% der Patienten oral antikoaguliert. Überraschenderweise traten mit OAC-Therapie weniger leichte Blutungen auf (12,0% vs. 14,1%,  $p=0,774$ ) und es waren keine schwere Blutungskomplikationen zu verzeichnen, während in der Gruppe ohne OAC 2,3% der Patienten eine schwere Blutungskomplikation erlitten ( $p=0,448$ ). Das „bridging“ von Patienten mit oraler Antikoagulation zählte über lange Zeit zum Standard des periinterventionellen Managements bei der PCI. In unserer Untersuchung traten bei Verwendung des „bridgings“ mehr leichte Blutungen als beim „non-bridging“ auf (15,2 vs. 10,5%,  $p=0,390$ ), jedoch war der Anteil der schweren Blutungen bei der Gruppe mit „bridging“ geringer (1,4 vs. 3,5%,  $p=0,328$ ). In dem aktuellen Konsensus-Dokument der „European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis“ wird als Alternative zum „bridging“ die ununterbrochene Therapie mit OAC empfohlen, insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für thrombotische oder thrombembolische Komplikationen. Zu den Vorteilen dieses Vorgehens zählen sowohl das Vermeiden langer „bridging“-Phasen aufgrund von erheblich schwankenden INR-Werten als auch das Auftreten einer potentiellen prothrombotischen Gerinnungssituation infolge eines Abfalls von Protein C und S im Plasma. Die Bedenken gegenüber einer Weiterführung der oralen Antikoagulation hinsichtlich des Auftretens fataler Blutungen sind aufgrund

der Möglichkeit des schnellen Aufhebens des antikoagulativen Effekts der OAC durch Gabe von aktivierten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X bzw. von Gefrorenem Frischplasma in Relation zu sehen (Lip et al., 2010a).

### **5.5 CHADS<sub>2</sub>-Score**

Der CHADS<sub>2</sub>-Score als klinisches Instrument zur Abschätzung des thrombembolischen Risikos wies innerhalb der verschiedenen VHF-Gruppen grenzwertig signifikante ( $p=0,076$ ), bei gruppierter Betrachtung (0, 1, 2-6 Punkte) signifikante Unterschiede ( $p=0,009$ ) auf. Der Anteil der Patienten mit einem niedrigen Score von 0 oder 1 war in der Gruppe mit paroxysmalem VHF am höchsten, gefolgt von der Gruppe mit persistierendem VHF, während die Gruppe mit permanentem VHF den geringsten Anteil aufwies. Zu dem gleichen Ergebnis ist die „Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation“ gekommen, hier war jedoch tendenziell in allen VHF-Gruppen ein niedrigeres Risikoprofil als in unserer Studie vorhanden (Nieuwlaat et al., 2008). Daraus wäre zu schließen, dass die Gruppe mit paroxysmalem VHF ein geringeres thrombembolisches Risiko hätte als die Gruppe mit persistierendem VHF, die Gruppe mit permanentem VHF hätte das höchste Risiko. Diese Annahme konnte jedoch in drei klinischen Studien nicht bestätigt werden (Blich und Gross, 2004; Nieuwlaat et al., 2008; Friberg et al., 2010). So wurde in der Arbeit von Blich und Gross mit einem Follow up von 7,2 Jahren kein Unterschied bezüglich des Auftretens thrombembolischer Ereignisse bei paroxysmalem oder permanentem VHF festgestellt (Blich und Gross, 2004). In der Studie von Friberg mit einem Follow up von 3,6 Jahren wurde kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens eines Apoplex bei Patienten mit paroxysmalem VHF im Vergleich zu Patienten mit permanentem VHF gefunden (Friberg et al., 2010). Bei Nieuwlaat et al. war nach einem Follow up von einem Jahr die Inzidenz des Apoplex vergleichbar in den VHF-Gruppen. Insgesamt war das Auftreten thrombembolischer Ereignisse (Apoplex, Herzinfarkt, Lungenembolie, Tiefe Venenthrombose) in den Gruppen mit paroxysmalem und permanentem VHF gleich, während die Gruppe mit persistierendem VHF eine geringere Inzidenz aufwies (Nieuwlaat et al., 2008). In den derzeit gültigen Empfehlungen der ESC wird explizit darauf hingewiesen, dass das Risiko eines Apoplex bei Patienten mit paroxysmalem VHF sich nicht von dem bei Patienten mit permanentem VHF unterscheidet und sich deshalb die antithrombotische Therapie nur nach dem individuellen thrombembolischen Risiko richten sollte (Camm et al., 2010). Dieses individuelle Risiko wurde in der Vergangenheit mit Hilfe verschiedener Scoring- bzw. Risiko-Stratifizierungssysteme abgeschätzt: Atrial Fibrillations Investigators 1994, Stroke Prevention in AF 1995, CHADS<sub>2</sub>-klassisch 2001 und CHADS<sub>2</sub>-erneuert 2008,

Framingham 2003, NICE-Richtlinien 2006, ACC/AHA/ESC Richtlinien 2006, 8th ACCP Richtlinien 2008 (Atrial Fibrillation Investigators, 1994; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators, 1995; Gage et al., 2001; Wang et al., 2003; Fuster et al., 2006; NICE guideline development group, 2006; Rietbrock et al., 2008; Singer et al., 2008). Mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score, auch als Birmingham 2009 Schema bezeichnet, wurde ein neues Risiko-Stratifizierungssystem etabliert, das in die Richtlinien der ESC zum Management von VHF bereits inkorporiert wurde (Lip et al., 2010b; Camm et al., 2010). Diese Ergänzung zum CHADS<sub>2</sub>-Score hatte zum Ziel, Patienten mit mittlerem Risiko (CHADS<sub>2</sub>-Score<2) besser zu differenzieren und so eine klare Trennung zwischen jenen Patienten, die von einer oralen Antikoagulation profitieren, und solchen, die diese Behandlung nicht benötigen, zu erreichen. Zu diesem Zweck werden bei dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score zusätzliche Punkte vergeben für eine bestehende Gefäßerkrankung und weibliches Geschlecht. Außerdem erfolgt eine weitere Differenzierung des Alters: ab 65 Jahre wird ein Punkt, ab 75 Jahre ein weiterer Punkt vergeben. Werden mindestens zwei Punkte erreicht, ist eine Indikation zur oralen Antikoagulation gegeben, während bei einem Punkt entweder eine Therapie mit OAC oder aber mit ASS erfolgen sollte, wobei die Therapie mit OAC zu bevorzugen ist. Patienten mit null Punkten können entweder mit ASS behandelt werden, es kann jedoch auch gänzlich auf eine antithrombotische Therapie verzichtet werden, wobei letzteres Vorgehen präferiert wird (Camm et al., 2010).

Tab. 16: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score

	Risikofaktoren	Punkte
<b>C</b>	Herzinsuffizienz/ Linksventrikuläre Dysfunktion	1
<b>H</b>	Arterielle Hypertonie	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Alter ≥ 75 Jahre	2
<b>D</b>	Diabetes mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Schlaganfall/ TIA / Thrombembolisches Ereignis	2
<b>V</b>	Gefäßerkrankung (Herzinfarkt, pAVK, Aortaplaques)	1
<b>A</b>	Alter 65-74 Jahre	1
<b>SC</b>	Geschlecht weiblich (Sex Category: female)	1
	<b>Maximum Score</b>	<b>9</b>

## 5.6 Antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung

Die Studienlage in Bezug auf die antithrombotische Therapie nach koronarer Stentimplantation bei Patienten mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation, z.B. VHF, wurde bereits in der Einleitung dieser Arbeit ausführlich dargestellt. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Triple-Therapie am effizientesten Stentthrombosen und Schlaganfällen vorbeugt, andererseits ist sie jedoch mit einem erhöhten Risiko von Blutungskomplikationen assoziiert. Basierend auf der z. Zt. vorhandenen klinischen Evidenz hat die European Society of Cardiology in einem Konsensusdokument Empfehlungen herausgegeben für das antithrombotische Management von VHF-Patienten, die ein Akutes Koronarsyndrom aufweisen bzw. eine perkutane koronare Intervention benötigen. Die European Society of Cardiology befürwortet grundsätzlich die Triple-Therapie für diese Patientenpopulation. Um die Gefahr schwerwiegender Blutungen zu minimieren, sollte die Dauer der Triple-Therapie jedoch so kurz wie möglich erfolgen und daher DES bei Patienten mit einer Indikation zur oralen Indikation nur in besonderen Situationen implantiert werden (lange Gefäßläsionen, kleine Gefäße, Diabetes mellitus), in der Regel werden BMS empfohlen (Lip et al., 2010a). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die aktuellen ESC-Empfehlungen.

Tab. 17 : Empfehlungen der ESC zur Antithrombotischen Therapie nach Stentimplantation bei VHF Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation

Blutungsrisiko*	Dringlichkeit/Indikation	Stentart	Empfehlung
Gering oder Intermediär (HASBLED 0 - 2)	Elektiv	BMS	<b>1 Monat:</b> Triple-Therapie°, <i>anschließend Lebenslang</i> OAC#
	Elektiv	DES	<b>3</b> (-olimus Gruppe) <b>bis 6</b> (Paclitaxel) <b>Monate:</b> Triple-Therapie°, <i>anschließend Bis 12 Monate:</i> OAC° + Clopidogrel (oder ASS), <i>anschließend Lebenslang</i> OAC#
	ACS	BMS/DES	<b>6 Monate:</b> Triple-Therapie°, <i>anschließend Bis 12 Monate:</i> OAC° + Clopidogrel (oder ASS), <i>anschließend Lebenslang</i> OAC#
Hoch (HASBLED ≥ 3)	Elektiv	BMS	<b>2-4 Wochen:</b> Triple-Therapie°, <i>anschließend Lebenslang</i> OAC#
	ACS	BMS	<b>4 Wochen:</b> Triple-Therapie°, <i>anschließend Bis 12 Monate:</i> OAC° + Clopidogrel (oder ASS), <i>anschließend Lebenslang</i> OAC#

\* Der HASBLED Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos wird unter 5.7 Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthaltes beschrieben

°INR 2,0-2,5; #INR 2,0-3,0

In unserer Untersuchung über den Zeitraum 2007-2009 wurden 56,5% der Patienten mit einer Triple-Therapie entlassen, zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung existierte jedoch noch keine präzise Richtlinie zum postinterventionellen Management von Patienten mit VHF entsprechend des oben genannten Konsensdokuments. Im Vergleich wurde in den Studien von Karjalainen et al. (48,4%) und Ruiz-Nodar et al. (50%) ebenfalls bei ca. der Hälfte der Patienten die Triple-Therapie bevorzugt (Karjalainen et al., 2007; Ruiz-Nodar et al., 2008).

Die duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie mit ASS und Clopidogrel wurde in dieser Studie bei 23,0% der Patienten verwendet. Bei Karjalainen et al. war der Anteil etwas geringer (15,5%), bei Ruiz-Nodar et al. hingegen belief er sich auf 40,8% der Gesamtpopulation. Während die Rolle der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie nach koronarer Stentimplantation klar etabliert ist, ist diese Kombination zur Prävention thrombembolischer Ereignisse bei Patienten mit VHF nicht ausreichend effektiv und daher nicht zu empfehlen (Conolly et al., 2006).

19,5% der Patienten unserer Studie erhielten die Kombination bestehend aus Clopidogrel und einer Antikoagulation. Bei Karjalainen et al. war der Anteil mit 20,5% ähnlich dem unserer Studie, im Gegensatz dazu ist der sehr geringe Anteil dieser Kombination bei Ruiz-Nodar et al. (3,7%) hervorzuheben. Auch die kombinierte Gabe von Clopidogrel und OAC kann derzeit nicht grundsätzlich befürwortet werden, da die Effizienz dieser Kombination hinsichtlich der Vorbeugung thrombembolischer Ereignisse im Vergleich zur Triple-Therapie noch nicht ausreichend geklärt ist, während sie ein relevantes Blutungsrisiko aufzuweisen scheint (Sørensen et al., 2009; Schlitt et al., 2010).

Die bezüglich der Prävention von Stentthrombosen ineffiziente Monotherapie mit Antikoagulantien (Thornton et al., 1984; Urban et al., 1988; Popma et al., 2004) erhielten nur 2 Patienten (1%) zum Entlassungszeitpunkt (OAC bzw. OAC und LMWH). Jedoch sind auch in den Publikationen anderer Arbeitsgruppen Patienten mit dieser Therapie behandelt worden. Bei Karjalainen et al. wurden 0,5% mit einer OAC-Therapie behandelt, bei Ruiz-Nodar et al. waren es 1,2% (Karjalainen et al., 2007; Ruiz-Nodar et al., 2008).

Die Kombination ASS und OAC erhielten bei Karjalainen et al. 15,1% der Patienten. Da sich im Follow up sowohl dieser Studie aber auch in anderen Untersuchungen erhöhte Raten an Stentthrombosen im Vergleich zur dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie zeigten (Schühlen et al., 1997; Urban et al., 1998; Karjalainen et al., 2007; Rubboli et al., 2007), ist die Verwendung dieser Kombination nicht mehr zu befürworten. In unserer Untersuchung ist die Kombination aus ASS und OAC nicht

verwendet worden, bei Ruiz-Nodar belief sich der Anteil auf nur 1,9% (Ruiz-Nodar et al., 2008).

Bei der Analyse der antithrombotischen Entlassungsmedikation in Abhängigkeit vom CHADS<sub>2</sub>-Score zeigt sich ein signifikanter Unterschied (p=0,003). Einen CHADS<sub>2</sub>-Score von null Punkten wiesen nur zwei Patienten auf, ein Patient erhielt Triple-Therapie, während der andere mit einer Kombination aus Clopidogrel und Antikoagulation behandelt wurde. Die Therapie beider Patienten enthielt eine Antikoagulation, während in den AHA/ACC/ESC Richtlinien, die 2006 aktualisiert wurden, bei einem CHADS<sub>2</sub>-Score von null eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 81-325mg täglich empfohlen wurde (Fuster et al., 2006).

45 Patienten hatten einen CHADS<sub>2</sub>-Score von einem Punkt. Zur Thrombembolieprophylaxe wurde bei etwa der Hälfte (46,7%) eine duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie für ausreichend erachtet, bei der anderen Hälfte (53,4%) wurde die Notwendigkeit einer Antikoagulation (i.R. der Triple-Therapie 37,8% und i.R. der Kombination aus Clopidogrel und Antikoagulation 15,6%) gesehen. Die AHA/ACC/ESC Richtlinien befürworten bei einem CHADS<sub>2</sub>-Score von einem Punkt eine Therapie mit ASS 81-325mg oder eine orale Antikoagulation mit einem INR von 2,0-3,0, wobei weitere thrombembolische Risikofaktoren, z.B. weibliches Geschlecht oder KHK aber auch das Blutungsrisiko des Patienten jeweils individuell berücksichtigt werden sollten (Fuster et al., 2006), wobei nach den neuen Leitlinien in dieser Gruppe der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score anzuwenden ist.

Patienten, die einen CHADS<sub>2</sub>-Score von zwei bis sechs Punkten aufwiesen, nahmen in 62,1%, eine Triple-Therapie ein. Die Kombination aus Clopidogrel und Antikoagulation wurde hier bei 20,3% und die Kombination OAC bzw. OAC + LMWH bei 1,3% der Patienten verwendet, so dass insgesamt 83,7% der Patienten antikoaguliert waren, ein Vorgehen dass in den AHA/ACC/ESC Richtlinien bei einem CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq 2$  empfohlen wird (Fuster et al., 2006). 16,3% der Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq 2$  wurden mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie behandelt, erhielten demnach keine orale Antikoagulation.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse die Unsicherheit bezüglich der gerinnungshemmenden Therapie in der Patientengruppe mit VHF nach koronarer Stentimplantation. Zum einen erhielten Patienten mit einem niedrigen thrombembolischen Risiko entsprechend einem CHADS<sub>2</sub>-Score von null Punkten eine Antikoagulation, zum anderen Patienten mit einem hohen Schlaganfallsrisiko entsprechend einem CHADS<sub>2</sub>-Score von  $\geq 2$  nur eine duale Thrombozytenaggregationshemmung.

Es ist bekannt, dass in der Praxis die antithrombotische Medikation von VHF-Patienten oftmals nicht dem thrombembolischen Risiko angepasst ist. Die „Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation“, die das Management von VHF-Patienten in zahlreichen europäischen Ländern in den Jahren 2003-2004 untersuchte, stellte eine unabhängig vom CHADS<sub>2</sub>-Score durchgeführte OAC-Therapie bei 60% der Patienten fest (Nieuwlaat et al., 2006). In einer Schweizer Studie aus dem Jahre 2010 bekam ein Drittel der VHF-Patienten mit einem hohem thrombembolischen Risiko (CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq$  2) keine orale Antikoagulation, während beinahe drei Viertel der Patienten mit einem geringem Risiko (CHADS<sub>2</sub>-Score = 0) auf eine orale Antikoagulation eingestellt waren (Altmann et al., 2010). In unserer Untersuchung enthielten die antithrombotischen Kombinationen beider Patienten (100%) mit geringem Risiko eine Antikoagulation, hingegen wurde diese 16,3% der Patienten mit hohem thrombembolischem Risiko vorenthalten.

Die Gründe, warum Ärzte sich bei gegebener Indikation gegen eine OAC-Therapie entscheiden, wurden in der Literatur wiederholt hinterfragt. Sturzprädisposition, Non-Compliance, hohes Alter und Multimorbidität der Patienten wurden als Faktoren aufgeführt, aber auch bereits stattgefundenе Blutungen bzw. die Einnahme von Medikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen. Eine teilweise bestehende Unsicherheit in der klinischen Praxis der Ärzte wurde ebenfalls als Ursache der zurückhaltenden Durchführung einer OAC-Therapie angesehen. So bestand vielfach ein Defizit in der Kenntnis von Studien bzw. Therapierichtlinien unter den Ärzten, zum Teil wurde aber auch trotz Kenntnis der wissenschaftlichen Literatur deren Ergebnisse angezweifelt. Ärzte unterschätzen oftmals das thrombembolische Risiko ihrer Patienten, jedoch wurde ebenfalls das mit einer OAC-Therapie assoziierte Blutungsrisiko überschätzt (Chang et al., 1990; Kutner et al., 1991; Antani et al., 1996). Zum anderen scheint die Auffassung verbreitet, dass Patienten, die wegen paroxysmaleм VHF nur gelegentliche arrhythmische Episoden aufweisen, ein geringeres Risiko für einen Apoplex aufweisen und daher keine OAC benötigen. Diese Annahme wurde jedoch, wie im Abschnitt CHADS<sub>2</sub>-Score diskutiert, durch mehrere Studien widerlegt (Blich und Gross, 2004; Nieuwlaat et al., 2008; Friberg et al., 2010). Des Weiteren wurde auch über Schwierigkeiten berichtet, den INR dauerhaft im therapeutischen Bereich einzustellen (Kutner et al., 1991; Beyth et al., 1996; Rodgers et al., 1997). Von den bereits erwähnten Patienten-assoziierten Faktoren war das Sturzrisiko das wichtigste Argument gegen eine OAC-Therapie in einer aktuellen Schweizer Studie (Altmann et al., 2010). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Patienten mit hohem thrombembolischem Risiko der Nutzen der OAC-Therapie in Relation zum Blutungsrisiko überwiegt, selbst bei Patienten, die eine Prädisposition zu



Stürzen aufweisen (Garwood et al., 2008). In einer retrospektiven Studie, die die Stürze von 1.861 geriatrischen Patienten hinsichtlich des Einflusses einer antithrombotischen Therapie analysierte, zeigte sich in der Gruppe mit OAC erstaunlicherweise eine niedrigere Rate an Sturz-bedingten Blutungsereignissen als in der Gruppe ohne OAC. Ursächlich für dieses Ergebnis war sicherlich zu einem gewissen Grad eine Selektions-Bias, da Ärzte für eine OAC-Therapie in der Regel Patienten auswählen, die einen guten stabilen Allgemeinzustand und ein vergleichsweise geringes Blutungsrisiko besitzen (Bond et al., 2005). Grundsätzlich scheint das Sturz-Risiko als Grund für eine Ablehnung der OAC-Therapie von den Ärzten im klinischen Alltag überschätzt zu werden. Nichtsdestoweniger sollten Maßnahmen, die zur Vermeidung von Stürzen dienen, so weit wie möglich umgesetzt werden. Dazu zählen Verhaltensanweisungen und Trainingsprogramme für ältere Patienten, Beseitigung von Stolper- und Sturzfallen in der Wohnung, wie z. B. schlechte Beleuchtung oder rutschige Teppiche, sowie eine kritische Analyse und Anpassung/Absetzen Sturz-prädestinierender Medikamente. Hinsichtlich der Bedenken gegen die OAC-Therapie bei bereits stattgefundenen gastrointestinalen Blutungen ist anzumerken, dass nach erfolgter endoskopischer Therapie die Rate erneuter gastrointestinaler Blutungen der Patienten mit reinitiiertem OAC-Therapie vergleichbar war mit der Rate der Patienten, deren OAC-Therapie dauerhaft beendet worden war (Wolf et al., 2007).

Ein wesentlicher Nachteil des CHADS<sub>2</sub>-Score ist, dass er zu viele Fälle in die Gruppe mit einem Punkt (intermediäres Risiko) klassifiziert, und somit den behandelten Ärzten überlässt, ASS oder OAC zu verschreiben.

Gemäß den ESC Leitlinien aus dem Jahr 2010 zum Management des VHF sollten nun bei einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 0-1 zusätzlich noch weitere klinisch relevante Risikofaktoren, wie Alter 65-74 Jahre, weibliches Geschlecht und das Vorhandensein einer Gefäßerkrankung, betrachtet werden, um eine adäquate Therapieentscheidung zu ermöglichen. Andererseits wurde wie oben bereits beschrieben in den aktuellen ESC Richtlinien eine Weiterentwicklung des CHADS<sub>2</sub>-Scores, der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score, inkorporiert. In diesem erweiterten Score sind die zusätzlichen Risikofaktoren bereits enthalten, so dass eine eindeutigere Therapieentscheidung ermöglicht wird. Da unsere Patientenpopulation bereits aufgrund der Fragestellung der Studie durchgehend eine KHK aufweist und damit zumindest einen Punkt im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score zusätzlich erhält, war anzunehmen, dass mit einem höheren CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score auch der Anteil von Patienten mit einer Indikation zur OAC und damit im Regelfall zur Triple-Therapie nach Stentimplantation, zunimmt. Um diesen Effekt zu untersuchen und genauer zu quantifizieren, wurde der Zusammenhang von CHADS<sub>2</sub>-

Score und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score unserer Patientenpopulation untersucht. Während beim CHADS<sub>2</sub>-Score 0-6 Punkte erreicht wurden, und damit sowohl Patienten mit einem niedrigen (0 Punkte), intermediären (1 Punkt) und hohem ( $\geq 2$  Punkte) thrombembolischen Risiko charakterisiert wurden, erhielten sämtliche Patienten beim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score Werte  $\geq 2$ , d.h. ihnen wurde ein hohes thrombembolisches Risiko zugeschrieben. Das bedeutet, dass sowohl alle 45 Patienten, bei denen aufgrund eines CHADS<sub>2</sub>-Score=1 eine Indikation zur ASS- oder OAC-Therapie bestand, als auch die zwei Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score=0 mit einer Indikation zur ASS-Therapie, bei Verwendung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Scores mit Werten von  $\geq 2$  nun eine Therapie mit OAC erhalten sollten. Dies würde aufgrund der PCI mit Stentimplantation gemäß der ESC Leitlinie eine Triple-Therapie für die komplette Patientenpopulation dieser Untersuchung bedeuten (Lip et al., 2010a). Auch die Analyse von Schlitt, welche für die Gesamtheit der AFCAS-Population (n=963) die Assoziation von CHADS<sub>2</sub>-Score mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score untersuchte, zeigte bei der Anwendung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Scores eine Zunahme der Patientenzahl mit einer Indikation zur OAC, und damit nach ESC Empfehlung zur Triple-Therapie um 24,7%. Das bedeutet, dass nun bei 98,1% der Patienten eine Empfehlung zur Triple-Therapie bestand (Schlitt, 2011).

Bei Betrachtung der antithrombotischen Medikamentenkombination bei Entlassung in Abhängigkeit vom verwendeten Stent-Typ gibt es keine relevanten Unterschiede bei den beiden Gruppen, die einen BMS bzw. einen DES erhielten. Dies ist insoweit bemerkenswert, als dass bei Patienten mit einem hohem thrombembolischen Risiko und damit einer Indikation zur oralen Antikoagulation, welches nach aktuellen Empfehlungen eine Triple-Therapie bedeutet, aufgrund der kürzeren Dauer der Triple-Therapie eher die Verwendung eines BMS anzuraten ist (Lip et al., 2010a). Allerdings existieren diese ESC-Empfehlungen erst seit dem Jahre 2010, zum Zeitpunkt der Datenerhebung in den Jahren 2007-2009 gab es noch keine eindeutigen Evidenzbasierten Richtlinien für das antithrombotische Management von VHF-Patienten nach Stentimplantation.

### **5.7 Unerwünschte Ereignisse während des Krankenhausaufenthaltes**

Auf das Gesamtkollektiv bezogen, betrug die Krankenhausverweildauer, die ab dem Zeitpunkt der PCI betrachtet wurde, median nur 4 (2/7) Tage. Erwartungsgemäß unterschieden sich die Verweilzeiten im Krankenhaus aufgrund der unterschiedlichen Präsentationsformen bzw. Schweregrade der Koronaren Herzkrankheit. So betrug die Krankenhausverweildauer von Patienten mit stiller Ischämie lediglich 2,5 (1/4) Tage

bzw. mit stabiler Angina pectoris 3 (2/5) Tage, während Patienten mit einem NSTEMI 7 (4,25/13) Tage oder einem STEMI 6 (6/16) Tage stationär versorgt wurden.

In Anbetracht der kurzen Krankenhausverweilzeiten trat mit 3,5% (n=7) eine beachtliche Anzahl unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse auf, jedoch waren keine statistisch signifikanten Aussagen hinsichtlich des Typ des VHF oder des Einflusses der antithrombotischen Medikation möglich.

Besonders hervorzuheben ist, dass sich das thrombembolische Risiko von Patienten mit den verschiedenen VHF-Typen nicht unterscheidet. So gab es auch in unserer Untersuchung hinsichtlich des Auftretens von arteriellen oder venösen Thrombosen und von Schlaganfällen bzw. Transitorischen Ischämischen Attacken keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen VHF-Gruppen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen mehrere Studien, die bereits oben im Zusammenhang mit dem CHADS<sub>2</sub>-Score und dem thrombembolischen Risiko diskutiert wurden (Blich und Gross, 2004; Nieuwlaat et al., 2008; Friberg et al., 2010).

Hinsichtlich der Blutungskomplikationen ist grundsätzlich festzustellen, dass die Gesamtpopulation innerhalb von median nur 4 (2/7) Tagen einem klinisch relevantem Blutungsrisiko ausgesetzt war.

Bei 32 (15,9%) Patienten traten Blutungsereignisse auf, bei 28 (13,9%) Patienten handelte es sich um leichte Blutungen, bei 4 (2,0%) Patienten lagen schwere Blutungen vor. Ein Aneurysma spurium trat bei 10 (5,0%) Patienten auf.

Von den vier schweren Blutungen war eine punktionsassoziiert, während die anderen drei gastrointestinaler Ursache waren. Ein Zusammenhang zwischen den Blutungskomplikationen und den verschiedenen VHF-Typen konnte nicht festgestellt werden.

Zur Prophylaxe von gastrointestinalen Blutungen bei Durchführung der Triple-Therapie wird von der aktuellen ESC Richtlinie die Gabe von Protonenpumpenhemmern empfohlen (Lip et al., 2010a). In den letzten Jahren wurde aufgrund von Ergebnissen von *in vitro* Thrombozytenfunktionstests und einer retrospektiven Analyse eines Registers den Protonenpumpenhemmern, insbesondere Omeprazol, eine abschwächende Wirkung auf die Funktion von Clopidogrel zugeschrieben (Gilard et al., 2006; Small et al., 2008; Ho et al., 2009). Es konnte jedoch in zwei prospektiven Studien kein vermehrtes Auftreten von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei der kombinierten Gabe von PPI und Clopidogrel nachgewiesen werden, so dass der oben erwähnte Effekt klinisch nicht relevant zu sein scheint (Bhatt et al., 2009; O'Donoghue et al., 2009).

In dieser Arbeit erhielten 38,9% der Gesamtpopulation einen Protonenpumpenhemmer bei Entlassung. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Untersuchung war die

Diskussion um die eventuelle Wirkungsabschwächung von Clopidogrel durch die Protonenpumpenhemmertherapie und deren potentiellen klinischen Folgen auf dem Höhepunkt und es gab keine expliziten Empfehlungen, so dass die zurückhaltende Behandlung mit Protonenpumpenhemmern verständlich ist.

Nichtsdestotrotz wurde offensichtlich das vergleichsweise hohe Blutungsrisiko von Patienten mit Triple-Therapie gewürdigt, da in dieser Gruppe bei einem großen Teil (43,4%) eine Behandlung mit PPI erfolgte.

Bei Betrachtung der antithrombotischen Therapie zum Zeitpunkt der Blutungskomplikationen, zeigte sich erwartungsgemäß eine erhebliche Anzahl von Ereignissen bei Verwendung der Triple-Therapie (n=18) bzw. einer Kombination aus Triple-Therapie und Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer (n=6). Die erhöhte Rate an Blutungskomplikationen der Triple-Therapie im Vergleich mit der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie und der Kombination aus oraler Antikoagulation und ASS ist ebenfalls in mehreren Studien gezeigt worden (Orford et al., 2004; Mattichack et al., 2005; Schlitt et al., 2005; Khurram et al., 2006; Karjalainen et al., 2007; Rubboli et al., 2007; Gilard et al., 2009).

Aber auch die kombinierte Gabe von Clopidogrel und Antikoagulation scheint ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko zu besitzen (Sørensen et al., 2009; Schlitt et al., 2010). In unserer Untersuchung traten unter dieser Therapie vier Blutungen auf. Da jedoch davon ausgegangen werden kann, dass der Anteil der Patienten mit einer Therapie aus Clopidogrel und Antikoagulation während des Krankenhausaufenthaltes vergleichsweise gering war (bei Entlassung 19,5%), ist diese Anzahl von vier Fällen als nicht unerheblich anzusehen.

Die Ergebnisse älterer klinischer Studien hinsichtlich der Blutungsereignisse bei Verwendung der Kombination aus ASS und Clopidogrel sind nicht einheitlich (Yusuf et al., 2001; Chen et al., 2005; Sabatine et al., 2005). Eine neuere dänische Studie aus dem Jahre 2009 zeigte ein geringeres Blutungsrisiko bei dualer Thrombozytenaggregationshemmertherapie als bei Verwendung der Triple-Therapie oder einer Kombination aus ASS und OAC bzw. Clopidogrel und OAC (Sørensen et al., 2009). In unserer Untersuchung traten drei Blutungsereignisse unter dualer Thrombozytenaggregationshemmertherapie auf. Wenn man davon ausgeht, dass in unserer Studie ungefähr ein Viertel der Patienten diese Therapie erhielt (bei Entlassung 23%), so scheint unter dualer Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie das Blutungsrisiko im Vergleich eher mäßig zu sein.

Größtenteils wurde nach den Blutungsereignissen die antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung beibehalten. Diesbezüglich warnen die ESC Richtlinien vor einer unüberlegten Beendigung einer antithrombotischen Therapie bei

leichten Blutungen, sprechen sich jedoch selbstverständlich für eine aggressive Behandlung schwerer Blutungen aus (Lip et al., 2010a).

Um eine adäquate Therapieentscheidung bei VHF-Patienten nach Stentimplantation zu ermöglichen, müssen wiederum die Risiken thrombembolischen Komplikationen und Blutungskomplikationen abgewogen werden. In den aktuellen ESC Richtlinien zum antithrombotischen Management von VHF-Patienten bei ACS/PCI werden Faktoren aufgeführt, die mit einem erhöhtem Blutungsrisiko assoziiert sind: zerebrovaskuläre Erkrankung, hohes Alter (>75 Jahre), stattgefundener Herzinfarkt bzw. KHK, arterielle Hypertonie, weibliches Geschlecht, Niereninsuffizienz, Anämie, stattgefundene Blutung, niedriges Körpergewicht, Verwendung von weiteren (außer OAC) antithrombotischen Medikamenten (Lip et al., 2010a). Bei genauerer Betrachtung fällt jedoch auf, dass beinahe alle der genannten Faktoren auch das Risiko für thrombembolische Ereignisse erhöhen, eine Tatsache, die wiederum eine Therapieentscheidung erschwert. Eine weitere ähnliche Faktorenkombination, welche ein erhöhtes Blutungsrisiko bedingt, hat unter dem Akronym HASBLED Eingang in die aktuellen ESC Richtlinien für das Management von VHF gefunden (Camm et al., 2010).

Tab. 18 : HASBLED- Score

	Risikofaktoren	Punkte
H	Arterielle Hypertonie	1
A	Leber- oder Niereninsuffizienz (je 1 Punkt)	1 oder 2
S	Apoplex	1
B	Blutung	1
L	Instabiler INR	1
E	Alter > 65 Jahre	1
D	Drogen oder Alkohol (je 1 Punkt)	1 oder 2
	<b>Maximum Score</b>	<b>9</b>

In dieser Arbeit wurde auch der Zusammenhang von Blutungskomplikationen und lokalen Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Gefäßpunktion eingetreten waren, vom verwendeten Gefäßzugang untersucht. In allen 29 Fällen (1x punktionsassoziierte schwere Blutung, 18x Hämatom am Gefäßzugang, 10x Aneurysma spurium) war der Zugang über die Arteria femoralis verwendet worden. Bei Verwendung der Arteria radialis bzw. der Arteria brachialis als Zugangsweg traten keine dieser Komplikationen auf.

Auch andere Studien haben gezeigt, dass der Zugang über die Arteria radialis mit weniger Blutungskomplikationen und anderen Gefäßkomplikationen an der Punktionsstelle assoziiert zu sein scheint (Agostoni et al., 2004; Chase et al., 2008;

Jolly et al., 2009). Begründet werden könnte dies durch den oberflächlichen Verlauf der Arteria radialis und der darauf beruhenden leichten Komprimierbarkeit nach der Intervention. Außerdem sichert die problemlose Anlage des Druckverbandes am Handgelenk eine schnelle Hämostase. Postinterventionell kommt es zu keiner wesentlichen Einschränkung der Mobilität, wie es nach Intervention über die Arteria femoralis aufgrund eines Druckverbandes in der Leisten-Hüften-Region der Fall ist, so dass das Risiko potentieller Komplikationen, wie tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien reduziert werden kann (Mulukutla und Cohen, 2002).

Die Möglichkeit des Gefäßzugangs über die Arteria radialis sollte laut Empfehlung der European Society of Cardiology bei antikoagulierten Patienten immer in Erwägung gezogen werden (Lip et al., 2010a).

Aneurysmata spuria, auch als Pseudoaneurysmata bezeichnet, gehören mit zu den häufigsten vaskulären Komplikationen bei der Durchführung von Kathetereingriffen. In unserer Untersuchung traten bei 10 (5%) Patienten Aneurysmata spuria auf. In der Literatur werden ebenfalls Angaben von 2-6% Pseudoaneurysmata bei interventionellen Eingriffe aufgeführt. Dagegen ist dieser Anteil bei diagnostischen Eingriffen mit 0,05-2% geringer (Webber et al., 2007).

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertationsschrift wurde prospektiv eine Population von 202 Patienten mit VHF nach koronarer Stentimplantation hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren, des thrombembolischen Risikoprofils und der Krankheitsanamnese charakterisiert. Klinisch relevante Laborparameter wurden für diese Patientenpopulation ebenfalls analysiert. Darüber hinaus wurden die Details der Perkutanen Koronarintervention und Stentimplantation erfasst. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung der verwendeten antithrombotischen Medikamentenkombinationen und deren Auswirkung auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes.

Die Patientenpopulation war gekennzeichnet durch ein hohes Alter, ein ausgeprägtes kardiovaskuläres und thrombembolisches Risikoprofil sowie eine erhebliche Multimorbidität und daraus resultierend ein hohes Risiko für unerwünschte Ereignisse.

Unter Berücksichtigung der kurzen Krankenhausverweildauer von median vier Tagen trat eine beachtliche Anzahl von Ereignissen auf: sieben kardiovaskuläre Ereignisse (davon zwei Todesfälle) und 32 Blutungsereignisse sowie zehn Pseudoaneurysmata. Bei Betrachtung der antithrombotischen Therapie zum Zeitpunkt der Blutungen ereignete sich eine erhebliche Anzahl bei der Verwendung der Triple-Therapie (Antikoagulation + Clopidogrel + ASS) bzw. der Kombination aus Triple-Therapie und Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer. Diese Ergebnisse unterstreichen das von den Fachgesellschaften im Jahre 2010 empfohlene Vorgehen, das die Verwendung von Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer und den femoralen Zugangsweg kritisch beurteilt.

Weiterhin empfehlen die ESC-Richtlinien zum antithrombotischen Management von VHF-Patienten mit Akutem Koronarsyndrom oder koronarer Stentimplantation grundsätzlich die Triple-Therapie basierend auf der vorliegenden klinischen Evidenz. Zur Reduktion des Risikos schwerer Blutungen sollte eine möglichst kurze Dauer der Triple-Therapie angestrebt werden und es wird daher in der Regel die Verwendung von BMS befürwortet. Ein INR im Bereich von 2,0-2,5 während der Triple-Therapie, aber auch während der Therapie mit der Kombination von OAC mit Clopidogrel bzw. OAC mit ASS, eine Prophylaxe mit Protonenpumpenhemmern sowie ein Zugang über die Arteria radialis können weiterhin zur Reduktion von Blutungsrisiken beitragen.

Gegenwärtig werden fünf prospektive europäische Studien durchgeführt bzw. ausgewertet (AFCAS, ISAR-Triple, LASER, MUSICA, WOEST), so dass anzunehmen ist, dass zukünftige Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie von VHF-Patienten nach Stentimplantation auf der Basis von hochwertigen und aussagekräftigeren Daten gegeben werden können und so die klinische Praxis noch effektiver und sicherer gestaltet werden kann.

## 7. Literaturverzeichnis

Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M (2004) Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 44: 349-356.

Altmann DR, Kühne M, Sticherling C, Osswald S, Schaer BA (2010) Use of the CHADS<sub>2</sub> risk score to guide antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation-room for improvement. *Swiss Med Wkly* 140: 73-77.

Antani MR, Beyth RJ, Covinsky KE, Anderson PA, Miller DG, Cebul RD, Quinn LM, Landefeld CS (1996) Failure to prescribe warfarin to patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 11: 713-720.

Atrial Fibrillation Investigators (1994) Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154: 1449-1457.

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostina RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 271: 840-844.

Bertrand ME, Rupprecht H-J, Urban P, Gershlick AH (2000) Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 102: 624-629.

Bertrand ME, Simoons ML, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W (2002) Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 23: 1809-1840.

Beyth RJ, Antani MR, Covinsky KE, Miller DG, Chren MM, Quinn LM, Landefeld CS (1996) Why isn't warfarin prescribed to patients with nonrheumatic atrial fibrillation? *J Gen Intern Med* 11: 721-728.

Bhatt DL (2009) COGENT: a prospective, randomized, placebo-controlled trial of omeprazole in patients receiving aspirin and clopidogrel. Program and abstracts of the TCT 2009; September 24, 2009; San Francisco, California.

Blich M, Gross B (2004) Thromboembolic prophylaxis in nonrheumatic atrial fibrillation: utilization patterns, efficacy, and complications in a long-term follow-up of community patients. *Int J Cardiol* 96: 89-95.

Bond AJ, Molnar FJ, Li M, Mackey M, Man-Son-Hing M (2005) The risk of hemorrhagic complications in hospital in-patients who fall while receiving antithrombotic therapy. *Thromb J* 3: 1.

Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann F-J, Rupprecht H-J, Zahn R (2008) Perkutane Koronarinterventionen (PCI). *Clin Res Cardiol* 97: 513-547.



Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31: 2369-2429.

CAPRIE Steering Committee (1996) A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348: 1329-1339.

Chang HJ, Bell JR, Deroo DB, Kirk JW, Wasson JH (1990) Physician variation in anticoagulating patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 150: 83-86.

Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinke WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton J (2008) Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L. study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). *Heart* 94: 1019-1025.

Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group (2005) Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366: 1607-1621.

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

Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In Falk RH, Podrid PJ (ed): *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. Raven Press, New York, 1992, pp. 109-125.

Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP Jr, Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE (2001) Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 103: 1967-1971.

Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium (2007) Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 115: 2344-2351.

Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L (2001) Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of heart failure in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 37: 379-385.

Deutsche Herzstiftung (2011) Was genau ist eigentlich eine KHK? <http://www.herzstiftung.de/KHK.html>, Aufruf: 09.11.2011.

Dietz R, Rauch B (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK). *Z Kardiol* 92: 501-521.

Dobrev D (2004) Molekulare Grundlagen des Remodeling bei Vorhofflimmern. Dtsch med Wochenschr 129: 827-830.

Dobrev D, Wettwer E, Christ T, Ravens U (2003) Elektrisches Remodeling bei chronischem Vorhofflimmern des Menschen. Herzschr Elektrophys 14: 72-79.

Dörner K: Klinische Chemie und Hämatologie. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2006, S. 294-296.

Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS (1988) Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. N Eng J Med 319: 1379-1384.

Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A (1995) Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. Arch Intern Med 155: 469-473.

Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ (2004) Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. JAMA 291: 2851-2855.

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

Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM (1994) Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 74: 236-241.

Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S (2006) ACC/ AHA/ ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patient with Atrial Fibrillation). Eur Heart J 27: 1979-2030.

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ (2001) Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 285: 2864-2870.

Garwood CL, Corbett TL (2008) Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Ann of Pharmacother 42: 523-532.

Geller JC (2003) Atrial fibrillation as endpoint of hypertension. Can antihypertensive therapy prevent it? MMW Fortschr Med 145: 38-41.

Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J (2006) Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. J Thromb Haemost 4: 2508-2509.

Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, Finet G, Le Breton H, Boschat J; STENTICO Investigators (2009) Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol* 104: 338-342.

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339: 659-666.

Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W (2008) Diagnostische Herzkathetheruntersuchung. *Clin Res Cardiol* 97: 475-512.

Hamm CW, Arentz HR, Bode C, Giannitsis E, Katus H, Levenson B, Nordt Th, Neumann FJ, Tebbe U, Zahn R (2004a) Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: Akutes Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kard* 93: 72-90.

Hamm CW, Arentz HR, Bode C, Giannitsis E, Katus H, Levenson B, Nordt Th, Neumann FJ, Tebbe U, Zahn R (2004b) Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kard* 93: 324-341.

Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, Hlavin P, Maisel AS (2002) B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 39: 131-138.

Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA (1999) Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131: 492-501.

Hennersdorf MG, Perings C, Kelm M, Strauer BE (2001) Vorhofflimmern. *Internist* 42: 1631-1640.

Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS (2009) Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 301: 937-944.

Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J (1997) A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 95: 572-576.

Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR (2009) Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 157: 132-140.

Kannel WB (1996) Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 275: 1571-1576.

Kannel WB, Wilson PW (1992) Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *Am Heart J* 124: 768-774.

Kardiologie im Gundlach-Carré (2010) Herzkatheter. <http://www.cardio-bielefeld.de/018aa3942f12ec80d/018aa3946f0e7a001/index.html>, Aufruf: 05.12.2011

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

Karrillon GJ, Morice MC, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattan S, Chevalier B, Commeau P, Cribier A, Eiferman C, Grollier G, Guerin Y, Henry M, Lefevre T, Livarek B, Louvard Y, Marco J, Makowski S, Monassier JP, Pernes JM, Rioux P, Spaulding C, Zemour G (1996) Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy: 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation* 94: 1519-1527.

Khan SQ, Quinn P, Davies JE, Ng LL (2008) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction. *Heart* 94: 40-43.

Khurram Z, Chou E, Minutello R, Bergman G, Parikh M, Naidu S, Wong SC, Hong MK (2006) Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 18: 162-164.

Kompetenznetz Vorhofflimmern-Zentrale am Universitätsklinikum Münster (2006) Vorhofflimmern hat viele Gesichter. [http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/patienten/patienteninformation/vorhofflimmernhatvielegesichter/VhvG\\_02\\_gross.jpg](http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/patienten/patienteninformation/vorhofflimmernhatvielegesichter/VhvG_02_gross.jpg), Aufruf: 05.11.2011.

Kompetenznetz Vorhofflimmern-Zentrale am Universitätsklinikum Münster (2011) Patienteninformation: Vorhofflimmern. <http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/patienten/index.php>, Aufruf: 05.11.2011.

Kutner M, Nixon G, Silverstone F (1991) Physicians' attitudes toward oral anticoagulants and antiplatelet agents for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 151:1950-1953.

Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen MS; OPTIMAAL investigators (2005) Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J* 26:350-356.

Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study (STARS). *N Eng J Med* 339: 1665-1671.

Lincoff AM, Tchong JE, Califf RM, Cabot CF, Miller DP, Booth JE, Montague EA, Anderson KM, Topol EJ (1997) Abciximab with reduced heparin dosing during coronary intervention. Final results of the EPILOG trial. *J Am Coll Cardiol* 29: 187A.

Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen TC, Cuisset T, Kirchhoff P, Marin F; European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis (2010a) Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. *Thromb Haemost* 103: 13-28.

Lip GY, Lip PL, Zarifis J, Watson RD, Bareford D, Lowe GD, Beevers DG (1996) Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 94: 425-431.

Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ (2010b) 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: 263-272.

MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-774.

Mahe I, Drouet L, Chassany O, Mazoyer E, Simoneau G, Knellwolf AL, Caulin C, Bergmann JF (2002) D-dimer: a characteristic of the coagulation state of each patient with chronic atrial fibrillation. *Thromb Res* 107: 1-6.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators (2002) Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347: 161-167.

Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH (1990) A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 322: 882-889.

Mattichack SJ, Reed PS, Gallagher MJ, Boura JA, O'Neill WW, Kahn JK (2005) Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Intervent Cardiol* 18: 163-166.

McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ (1998) Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 351: 9-13.

Mc Namara RL, Brass LM, Drozda JP, Go AS, Halperin JL, Kerr CR, Lévy S, Malenka DJ, Mittal S, Pelosi F, Rosenberg Y, Stryer D, Wyse DG, Radford MJ, Goff DC, Grover FL, Heidenreich PA, Malenka DJ, Peterson ED, Redberg RF (2004) ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Data Standards on Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 44: 475-495.

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA (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: 527-533.

Moe GK, Abildskov JA (1964) Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Clin Res* 4: 447-460.

Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A (2002) Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 39: 202-209.

Mousa SA: Heparin and Low Molecular Weight Heparin in Thrombosis, Cancer and Inflammatory Diseases. In Mousa SA (ed): *Anticoagulants, Antiplatelets and Thrombolytics*. Humana Press, Totowa, 2004, p. 40.

Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A (1997) Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 29: 6-12.

Mulukutla SR, Cohen HA (2002) Feasability and efficacy of transradial access for coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Intervent* 57: 167-171.

Nattel S (2002) New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415: 219-226.

NICE guideline development group (2006) Atrial fibrillation-National clinical guideline for management in primary and secondary care.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10982/30055/30055.pdf>, Aufruf: 05.08.2011.

Nieuwlaat R, Dinh T, Olsson SB, Camm AJ, Capucci A, Tieleman RG, Lip GYH, Crijns HJGM on behalf of the Euro Heart Survey Investigators (2008) Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *European Heart Journal* 29: 915-922.

O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD (2009) Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 374: 989-997.

Orford JL, Fasseas P, Melby S, Burger K, Steinhubl SR, Holmes DR, Berger PB (2004) Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 147: 463-467.

O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz TJ, Kitt MM, Strony J, Tcheng JE (2001) Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention. The ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 2468-2473.

Perings C, Hennersdorf M, Vester EG, Weirich J, Strauer BE (1998) Pathophysiologie, Epidemiologie und Komplikationen des Vorhofflimmerns. *Internist* 39: 2-11.

Phillips AN, Wannamethee SG, Walker M, Thomson A, Smith GD (1996) Life expectancy in men who have never smoked and those who have smoked continuously: 15 year follow up of large cohort of middle aged British men. *BMJ* 313: 907-908.

Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI (2004) Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126: 576S-599S.

Rieder A (2004) Epidemiologie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen, *Journal für Kardiologie* 11 (Supplementum D): 3-4.

Rietbrock S, Heeley M, Plumb J, van Staa T (2008) Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS<sub>2</sub>) risk stratification scheme. *Am Heart J* 156: 57-64.

Rodgers H, Sudlow M, Dobson R, Kenny RA, Thomson RG (1997) Warfarin anticoagulation in primary care: a regional survey of present practice and clinicians' views. *Br J Gen Pract.* 47: 309-310.

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

Rubboli A, Coletta M, Herzfeld J, Sangiorgio P, Di Pasquale G (2007) Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis* 18: 193-199.

Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J Gimeno JR, Sogorb F, Valdés M, Lip GYH (2008) Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Use in 426 Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Stent Implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 51: 818-825.

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 352: 1179-1189.

Sadanaga T, Sadanaga M, Ogawa S (2010) Evidence That D-Dimer Levels Predict Subsequent Thromboembolic and Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation During Oral Anticoagulant Therapy. *J Am Coll Cardiol* 55: 2225-2235.

Scheuner MT (2003) Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genet Med* 5: 269-285.

Schlitt A (2010) Aktuelle Empfehlungen zur „Triple-Therapie“ nach koronarer Stentimplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 135: 2033-2036.

Schlitt A (2011) Vergleich des CHADS<sub>2</sub>-Score mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score in einem prospektiven, multizentrischen Register bei Patienten mit Vorhofflimmern nach koronarer Stentimplantation - Erste Ergebnisse der AFCAS-Studie. *Presstext DGK* 04/2011.

Schlitt A, Heine GH, Heine S, Schwaab B, Heisel A (2005) Prophylaxis of thromboembolic events in patients with atrial fibrillations after coronary stent implantation, a retrospective analysis of 30-days bleeding and embolic events. *The Cardiology* 1: 176-178.

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

Schönfelder A, Rupp P, Zerm T (2006) Ursachen und medikamentöse Therapie von Vorhofflimmern und Vorhofflattern. *Schweiz Med Forum* 6: 145-153.

Schühlen H, Hadamitzky M, Walter H, Ulm K, Schömig A (1997) Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement: analysis of a prospective risk stratification protocol in the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. *Circulation* 95: 2015-2021.

Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W (2005) Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26: 804-847.

Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GYH, Manning WJ (2008) Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation-American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133 no. 6 suppl: 546s-592s.

Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ (2008) Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 48: 475-484.

Smith H, Pickering RM, Struthers A, Simpson I, Mant D (2000) Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: observational study. *Brit Med J* 320: 906-908.

Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B (2006) ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 113: 156-175.

Somló M, Tomcsányi J, Nagy E, Bodó I, Bezzegh A (2003) D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 92: 85-87.

Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH (2009) Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 374: 1967-74.

Stamler J, Stamler R, Neaton JD (1993) Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med* 153: 598-615.

Statistisches Bundesamt Deutschland (2011) Todesursachen. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content100/SterbefaelleInsgesamt,templateId=renderPrint.phtml>, Aufruf: 01.12.2011.

Steinhuß SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators (2002) Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 288: 2411-2420.



Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, Stöllberger C (2004) Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian stroke registry. *Eur Heart J* 25: 1734-1740.

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1995) Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 5: 147-157.

Sysmex: Fluoreszenz-Durchflusszytometrie in der Hämatologie (XE-2100), Sysmex Xtra 02/2008: S. 1-3.

The CAPTURE Investigators (1997) Randomized placebo controlled trial of abciximab before and during coronary interventions in refractory unstable angina. The CAPTURE Study. *Lancet* 349: 1429-1435.

The EPIC Investigators (1994) Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 330: 956-961.

The GUSTO IV-ACS Investigators (2001) Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 357: 1915-1924.

The IMPACT-II Investigators (1997) Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 349: 1422-1428.

The PARAGON Investigators (1998) International, randomized, controlled trial of lamifiban (a Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 97: 2386-2395.

The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators (1998) Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 338: 1488-1497.

The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators (1998) A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 338: 1498-1505.

The PURSUIT Trial Investigators (1998) Inhibition of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa with Eptifibatid in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 339: 436-443.

The RESTORE Investigators (1997) Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 96: 1445-1453.

Thornton M, Gruentzig AR, Hollmann J, King SB 3rd, Douglas JS (1984) Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: a randomized study. *Circulation* 69: 721-727.

Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, A'Brook R, McCluskey MK (1997) Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study. *BMJ* 315: 722-729.

Ueng K-C, Tsai T-P, Yu W-C, Tsai CF, Lin M-Ch, Chan K-CH, Chen C-Y, Wu D-J, Lin C-S, Chen S-A (2003) Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 24: 2090-2098.

Universitätsklinikum Heidelberg (2011) Herzkatheter. <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Herzkatheter.3597.0.html#top>, Aufruf: 05.12.2011.

Urban P, Buller N, Fox K, Shapiro L, Bayliss J, Rickards A (1988) Lack of effect of warfarin on the restenosis rate or on clinical outcome after balloon coronary angioplasty. *Br Heart J* 60: 485-488.

Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T, Sagnard L (1998) Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 98: 2126-2132.

Van Buuren (2010) 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Der Kardiologe* 4: 502-508.

Vene N, Mavri A, Kosmelj K, Stegnar M (2003) High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 90: 1163-1172.

Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS (2008) Atrial fibrillation and obesity-results of a meta-analysis. *Am Heart J* 155: 310-315.

Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ (2003) A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 290: 1049-1056.

Wasywich CA, Pope AJ, Somaratne J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN (2010). Atrial fibrillation and the risk of death in patients with heart failure: a literature-based meta-analysis. *Internal Medicine Journal* 40: 347-356.

Webber GW, Jang J, Gustavson S, Olin JW (2007) Contemporary management of postcatheterization pseudoaneurysms. *Circulation* 20: 2666-2674.

Wenaweser P (2009) Welcher Patient braucht keinen Drug-eluting Stent? *J Kardiol* 16: 20-25.

WHO (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894: i-xii, 1-253.

Windecker S, Meier B (2007) Late Coronary Stent Thrombosis. *Circulation* 116: 1952-1965.

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

Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR (2007) Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 102: 290-296.

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 22: 983-988.

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345: 494-502.

## 8. Thesen

1. Vorhofflimmern ist die häufigste und klinisch wichtigste kardiale Arrhythmie mit einem hohen Risiko für thrombembolische Komplikationen, insbesondere Schlaganfälle. In der Regel ist eine Thrombembolieprophylaxe notwendig, die abhängig von den individuellen Risikofaktoren mit oralen Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern durchgeführt wird.

2. Bei etwa 20-30% der Patienten mit Vorhofflimmern besteht zusätzlich eine Koronare Herzkrankheit. Bei Patienten nach Stentimplantation ist im Anschluß zur Prophylaxe einer Stentthrombose eine duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie, bestehend aus ASS und Clopidogrel indiziert. Wenn VHF-Patienten mit einer Indikation zur OAC sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen, ist eine antithrombotische Therapie notwendig, welche die Risiken einer Stentthrombose, von thrombembolischen Komplikationen, insbesondere des Schlaganfalls, und von Blutungskomplikationen, ausbalanciert.

3. Die kombinierte Gabe von Clopidogrel und OAC kann derzeit nicht empfohlen werden, da der Nutzen dieser Kombination hinsichtlich der Vorbeugung thrombembolischer Ereignisse im Vergleich zur Triple-Therapie noch nicht ausreichend bewiesen ist, während auch sie mit einem relevanten Blutungsrisiko assoziiert zu sein scheint (Sørensen et al., 2009; Schlitt et al., 2010).

4. Die duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie ist der oralen Antikoagulation bei Patienten mit VHF aufgrund eines erhöhten Auftretens von thrombembolischen- und Blutungskomplikationen unterlegen. Diese Erkenntnis führte zum vorzeitigen Abbruch der ACTIVE-W-Studie (Conolly et al., 2006).

5. Die Kombination aus OAC und ASS ist mit einer erhöhten Rate an Stentthrombosen im Vergleich zur dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie verbunden und kann daher ebenfalls nicht empfohlen werden (Schühlen et al., 1997; Urban et al., 1998; Karjalainen et al., 2007; Rubboli et al., 2007).

6. Die Triple-Therapie bestehend aus ASS, Clopidogrel und OAC besitzt eine optimale Wirksamkeit bei der Vorbeugung von thrombotischen bzw. thrombembolischen Komplikationen, sie ist jedoch mit einem erhöhten Blutungsrisiko im Vergleich mit der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie und der Kombination aus oraler Antikoagulation und ASS assoziiert (Orford et al., 2004; Mattichack et al., 2005; Schlitt et al., 2005; Khurram et al., 2006; Karjalainen et al., 2007; Rubboli et al., 2007; Ruiz-Nodar et al., 2008; Gilard et al., 2009).

7. Die internationale, multizentrische, prospektive AFCAS Registerstudie wurde initiiert, um die Verwendung der unterschiedlichen antithrombotischen Medikamentenkombinationen zu erfassen und die Effizienz und Sicherheit dieser zu evaluieren. Ziel dieser Promotionsarbeit war es, die Patientenpopulation des Studienzentrums Universitätsklinikum Halle/Saale zu charakterisieren und die Details der Perkutanen Koronarintervention zu erfassen. Ein weiterer Schwerpunkt war die Untersuchung der verwendeten antithrombotischen Medikamentenkombinationen und deren Auswirkung auf das Auftreten thrombembolischer Ereignisse und Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes.

8. Die Patientenpopulation wies eine ausgeprägte Multimorbidität sowie ein hohes kardiovaskuläres und thrombembolisches Risikoprofil und daraus resultierend ein hohes Risiko für unerwünschte Ereignisse auf.

9. Zur Abschätzung des thrombembolischen Risikos ist der CHADS<sub>2</sub>-Score in der klinischen Praxis etabliert. Patienten mit paroxysmalem VHF wiesen im Vergleich niedrigere, Patienten mit permanentem VHF höhere Werte auf. Jedoch zeigten Studien, dass sich das thrombembolische Risiko bei den verschiedenen VHF-Typen nicht unterscheidet. Die ESC empfiehlt deshalb, dass sich die antithrombotische Therapie nur nach dem individuellen thrombembolischen Risiko richten sollte (Camm et al., 2010)

10. Mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score wurde ein neues Risiko-Stratifizierungssystem etabliert, das in die Richtlinien der ESC zum Management von VHF bereits inkorporiert wurde (Lip et al., 2010b; Camm et al., 2010). Während bei Verwendung des CHADS<sub>2</sub>-Scores nur 154 von 202 Patienten einen Score  $\geq 2$  und damit eine definitive Indikation zur Antikoagulation hatten, erzielten mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score sämtliche 202 Patienten Werte  $\geq 2$ , so dass nun für die gesamte Population eine Indikation zur OAC-Therapie vorlag.

11. Mehr als die Hälfte des Gesamtkollektivs (56,5%) wurde mit einer Kombination aus ASS, Clopidogrel und Antikoagulation (OAC und/oder LMWH), d.h. einer Triple-Therapie, entlassen. 19,5 % der Patienten erhielten eine Entlassungsmedikation bestehend aus Clopidogrel und einer Antikoagulation (OAC und/oder LMWH). Eine duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie wurde bei 23,0% der Patienten bevorzugt. 1,0% der Patienten wurden mit OAC oder OAC+LMWH behandelt.

12. Während des Krankenhausaufenthaltes traten zwei kardiovaskuläre Todesfälle, fünf weitere kardiovaskuläre Ereignisse, 32 Blutungsereignisse sowie zehn Pseudoaneurysmata auf. Eine erhebliche Anzahl der Blutungsereignisse trat bei Verwendung der Triple-Therapie bzw. der Kombination aus Triple-Therapie und Glykoprotein IIb/IIIa-Hemmer auf.

13. Die im Jahre 2010 publizierten ESC-Richtlinien zum antithrombotischen Management von VHF-Patienten mit Akutem Koronarsyndrom oder koronarer Stentimplantation empfehlen grundsätzlich die Triple-Therapie. Zur Reduktion des Blutungsrisikos sollte eine möglichst kurze Dauer der Triple-Therapie angestrebt werden, es wird daher in der Regel die Verwendung von BMS befürwortet. Ein INR von 2,0-2,5 während der Triple-Therapie, aber auch während der Therapie mit der Kombination von OAC mit Clopidogrel bzw. OAC mit ASS, sowie der Zugang über die Arteria radialis und eine Prophylaxe mit Protonenpumpenhemmern können weiterhin zur Reduktion von Blutungsrisiken beitragen.

14. Bei Betrachtung des Zusammenhangs antithrombotische Medikamentenkombination bei Entlassung und verwendeter Stent-Typ gibt es keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, die einen BMS bzw. einen DES erhielten. Nach aktuellen ESC-Empfehlungen sollte jedoch die Dauer Triple-Therapie so kurz wie möglich erfolgen und daher in der Regel BMS verwendet werden.

15. Eine prospektive, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde klinische Studie mit geeignetem Follow up wäre vor allem für die Fragestellung des Einflusses der antithrombotischen Medikamentenkombinationen auf unerwünschte Ereignisse empfehlenswert, Barrieren sind jedoch oftmals Kosten- und organisatorische Gründe.

16. Gegenwärtig werden fünf prospektive europäische Studien durchgeführt bzw. ausgewertet (AFCAS, ISAR-Triple, LASER, MUSICA, WOEST), so dass zu erwarten ist, dass zukünftige Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie von VHF-Patienten nach Stentimplantation auf der Basis von noch hochwertigeren und aussagekräftigeren Daten gegeben werden können.

## 9. Anhang

### 9.1 Lebenslauf

#### Persönliche Daten

<b>Geburtsdatum</b>	28.07.1973
<b>Geburtsort</b>	Potsdam
<b>Nationalität</b>	deutsch
<b>Adresse</b>	Am Roggersberg 10, 88690 Uhldingen
<b>Telefon</b>	0151/ 40 32 38 06
<b>E-Mail</b>	brittadietrich@hotmail.com
<b>Familienstand</b>	Lebensgemeinschaft, 1 Kind (geb. 2008)

#### Beruflicher Werdegang

##### Assistenzärztin

Seit 08/2011	Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Klinikum Friedrichshafen GmbH
--------------	---

##### Klinikapothekerin Großbritannien

12/2003-09/2004	Bart's and The London Hospitals, London
09/2000-11/2003	King's College Hospital, London
02/1999-06/2000	Epsom General Hospital, Epsom

## **Ausbildung**

### **Medizinstudium**

10/2004-05/2011 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

### **Praktisches Jahr**

10/2010-01/2011 Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie,  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

06-10/2010 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für  
Kinderkardiologie, Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg

02-06/2010 Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III,  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

### **Famulaturen**

08/2008 Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III,  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

03/2008 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,  
Helios Spital Überlingen

02/2008 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle

08/2007 Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

02/2007 Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

### **Arbeit als studentische Hilfskraft**

01/2007-10/2008 Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
Klinische Studienbetreuung

### **Pharmaziestudium**

04/1993-12/1998 Freie Universität Berlin

### **Abitur**

09/1990-06/1992 Gymnasium „Am Weinberg“ Kleinmachnow

## **Zusatzqualifikationen**

### **Fremdsprachen**

Englisch fließend in Wort und Schrift  
Russisch Grundkenntnisse  
Latein Grundkenntnisse

### **EDV-Kenntnisse**

Microsoft Word, Excel, Powerpoint, SPSS

### **Führerschein**

Klasse 3

Ort, Datum

Unterschrift



## **9.2 Selbständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, das ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, das ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Ort und Datum

Unterschrift

## **9.3 Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat und die vorliegende Arbeit somit den ersten von mir unternommenen Promotionsversuch darstellt.

Ort und Datum

Unterschrift

## **9.4 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir bei der Anfertigung dieser Arbeit behilflich waren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. habil. Axel Schlitt der mir durch seine exzellente fachliche Betreuung und jederzeit tatkräftige Unterstützung diese Arbeit überhaupt ermöglicht hat.

Desweiteren danke ich Prof. Dr. med. Karl Werdan, der mir die Möglichkeit zur Dissertation in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg gegeben hat.

Ein herzliches Dankeschön geht ebenfalls an Frau Manuela Schlitt für die fortwährende freundliche Unterstützung bei der Erstellung der Datenbank, der Auswertung der Akten und den zahllosen organisatorischen Angelegenheiten.

Ein riesengroßer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinem Lebensgefährten Udo Beier und meinem kleinen Sohn Frederick, für ihre Motivation, ihr Verständnis und ihre niemals endende Geduld.